Aus der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung
des Wenckebach-Krankenhauses, Krankenhausbetrieb von Berlin-Tempelhof
(Dirig.Arzt: Prof, Dr. med. H. GANSAU)

DIE THERAPIE DES MAMMACARCINOMS

DIE ENTWICKLUNG BIS ZUR GEGENWART UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER KURATIVEN METHODEN IN DEN STADIEN I UND II

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

1977

vorgelegt von
Maria Obenaus, geb. Bloch
Potsdam

Aus der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung
des Wenckebach-Krankenhauses, Krankenhausbetrieb von Berlin-Tempelhof
(Dirig.Arzt: Prof, Dr. med. H. GANSAU)

DIE THERAPIE DES MAMMACARCINOMS

DIE ENTWICKLUNG BIS ZUR GEGENWART UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER KURATIVEN METHODEN IN DEN STADIEN I UND II

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Maria Obenaus, geb. Bloch
Potsdam

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Referent: Professor Dr. med. H. GANSAU

Korreferent: Professor Dr. P.M.Carsten

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 21.9. 1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549607_0026

		Seite
I.	Historischer Rückblick	
	1. Die Entwicklung der Therapie des Brustkrebses bis zum 18. Jahrhundert	5
	a. Klassisches Altertum b. Mittelalter c. 16.-18. Jahrhundert	
	2. Voraussetzungen der modernen Chirurgie	6
	a. Asepsis b. Narkose c. Anatomie	
	3. Operative Verfahren	8
	a. Radikaloperation nach Potter und HALSTED b. Grenzen operativen Vorgehens	
	4. Strahlentherapie	11
	a. Einführung der Kombinationsbehandlung b. Erfolge der Kombinationsbehandlung	
II.	Die Stagnation der Mortalitätsrate und die Rolle der Klassifizierung in der Statistik des Mammakarzinoms. Verschiedene Klassifikationssysteme	12
III.	Der Versuch, durch Intensivierung lokaler Therapiemethoden die Überlebensraten langfristig zu verbessern.	2o
	1. Betont chirurgisches Vorgehen	2o
	2. Betont strahlentherapeutisches Vorgehen	22
	3. Chirurgie und Strahlentherapie als gleichwertige, sich ergänzende Methoden	27
IV.	Die moderne Theorie und zukünftige Wege der Therapie des Mammakarzinoms	29
	1. Immunologische Gesichtspunkte	29
	2. Kritik der postoperativen, prophylaktischen Strahlentherapie	33
	3. Adjuvante Chemotherapie	35

		Seite
V.	Heutige Therapie des Mammakarzinoms in seinen verschiedenen Stadien	38
VI.	Zusammenfassung	39
VII.	Tabellen und Abbildungen	4o
VIII.	Literaturverzeichnis	63

I. Historischer Rückblick

1. Die Therapie des Mammakarzinoms bis zum 18. Jahrhundert

a. Klassisches Altertum

Der Brustkrebs war den Ärzten des klassischen griechischen Altertums bekannt. Der Ruhm der Hippokratiker basiert auf ihrem Bemühen, die Krankheiten nicht weiterhin - wie noch in der Medizin der alten Kulturen (Ägypten, Babylonien, Mexico, Peru) - als übernatürliche Erscheinungen zu deuten, sondern einen rationalen, von der empirischen Beobachtung ausgehenden Standpunkt einzunehmen. In den Hippokratischen Schriften findet sich eine Beschreibung des klinischen Verlaufs bei unbehandeltem Brustkrebs, die in Teilen auch heute noch Gültigkeit beanspruchen kann. Die Entstehung des Brustkrebses wurde entsprechend der Theorie der vier Eigenschaften, der vier Elemente und der vier Säfte auf das Ausbleiben der Menses, das heißt auf den Rückstau von Menstrualblut zurückgeführt. Die Therapie zielte dementsprechend in erster Linie darauf ab, durch örtlich auf die Gebärmutter einwirkende Mittel die Menses in Gang zu bringen. (45,1) Chirurgische Verfahren, wie Ablatio mammae oder Teilresektion, waren zwar bekannt, wurden aber nicht von allen maßgeblichen Ärzten befürwortet. GALEN war ein Fürsprecher der operativen Therapie, während CELSUS dieselbe vollkommen ablehnte. (41, 129)

b. Mittelalter

Das Mittelalter brachte keine Fortschritte in der Chirurgie. Im Gegenteil: Auf dem Konzil von Tour (1163) verkündete die Kirche: Ecclesia abhorret a sanguine (die Kirche vergießt kein Blut). Da die meisten Ärzte zugleich Priester waren, wurde ihnen dadurch der Zugang zur Chirurgie verschlossen. Die Chirurgie ging in die Hände von Badern, Barbieren und Quacksalbern aller Art über. Diese unglückliche Trennung von Chirurgie und Medizin dauerte bis zur Französischen Revolution und hatte einen sehr hemmenden Einfluß auf die Entwicklung der Chirurgie. (1)

c. 16. - 18. Jahrhundert

Aus der Zeit des 16., 17. und 18. Jahrhunderts stammen die verschiedensten Mitteilungen über Methoden der Amputatio mammae: Franz d'Arce 1574, Fabricius ab Aquapendente um 1620, Fabricius Hildanus um 1646, Vacher 1740, Paletta 1797, Cazenave 1789. (129)

Jedoch blieb die Primärtherapie nach wie vor konservativ. ANTON (5) schlug folgende Therapiemethoden bei Mammakarzinom vor: Das Jod und seine Präparate. Der Leberthran. Die Goldpräparate. Der Salmiak. Das Carboneum chloratum. Die Belladonna. Die Blausäure. Opium. Morphium. Ätzmittel, wie zum Beispiel Canquoins Ätzpaste. Ein neues Verfahren war die Kompression nach YOUNG. Das Prinzip bestand in einer zunehmenden Druckausübung auf die Geschwulst durch aufgelegte Bleiplatten und Heftpflasterlagen.

2. Voraussetzungen der modernen Chirurgie

a. Asepsis

Das Festhalten an konservativen Heilmethoden wird verständlich, wenn man sich die Rate der Mißerfolge bei chirurgischem Vorgehen und dessen Ursachen vor Augen hält. Bis zum19. Jahrhundert war es die Hauptbeschäftigung des Chirurgien, Frakturen einzurichten, Wunden und Geschlechtskrankheiten zu behandeln und in Kriegsfällen zu amputieren. (1). Jedoch wurden die operativen Erfolge durch die in der Regel nachfolgende Wundinfektion zunichte gemacht. Simpson beschrieb die Situation so: "Der Mann, der in einem unserer chirurgischen Krankenhäuser auf dem Operationstisch liegt, läuft mehr Gefahr zu sterben, als der englische Soldat auf dem Schlachtfelde von Waterloo" (129). Das war durchaus keine Übertreibung. Nach Malgaigne betrug die Operationsmortalität in der Kriegschirurgie 90 % und mehr, die fast ausschließlich auf das Konto von Wundinfektion und Sepsis ging. Selbst in der Friedenschirurgie sah Malgaigne eine Operationsmortalität von 60 %. Diese Verhältnisse, gekennzeichnet durch das Fehlen jeglicher Hygiene in der Krankenbehandlung, wurden durch die Einführung der Antisepsis allmählich gebessert. In diesem Zusammenhang muß auf das Verdienst des Geburtshelfers Semmelweis hingewiesen werden, der als erster die Händewaschung in Desinfektionslösung vor geburtshilflichen Untersuchungen einführte. Später entwickelte Lister seine Lehre von der Antisepsis und von da aus ging es weiter zur Asepsis: 1890 wurde von Halsted der Gummihandschuh in den Operationsbetrieb eingeführt. 1886 führte Schimmelbusch an der v.Bergmann'schen Klinik in Berlin die Asepsis ein: Sterilisationsmöglichkeiten für Instrumente und Verbandmaterial, sterile Operationskleidung, Händedesinfektion usw. Bis zum Jahre 1890 war in Deutschland aus der Antisepsis die Asepsis geworden (129).

b. Narkose

Ebenso bedeutungsvoll für die Chirurgie wie die Lehre von der Asepsis war die Entwicklung der modernen Narkose. 1847 wurde in Deutschland die erste Äthernarkose durchgeführt. Im gleichen Jahr entdeckte der bereits erwähnte Simpson die analgetischen Eigenschaften des Chloroforms und wendete es in der Geburtshilfe und in der allgemeinen Chirurgie an. 1863 verwandte der Amerikaner Colton das Lachgas in seiner zahnärztlichen Praxis. 1868 empfahl Andrews die Kombination von Lachgas und Sauerstoff. 1871 führte Trendelenburg die erste endotracheale Narkose mittels Tracheotomie am Menschen durch. 1895 entwickelte Kirstein das erste Laryngoskop mit direkter Sicht für die endotracheale Intubation. Im Jahre 1900 wurde von Matgás das erste Beatmungsgerät konstruiert (129). So wurde in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts durch die Einführung von Asepsis und Narkose der Grundstein für die explosive Entwicklung der Chirurgie gelegt.

c. Anatomie

Die Mammachirurgie erfuhr ihre größte Unterstützung durch die Forschung auf dem Gebiet der lymphogenen Ausbreitungswege des Brustdrüsenkarzinoms. Anlaß hierzu gab die hohe Lokalrezidivquote: Schmid 74,74 %, Rotter 88,23 %, Winiwarter 82,4 %. Die Lokalrezidive traten meist als Frührezidive in den ersten drei Monaten nach der Operation auf, in der Narbe selbst oder in deren nächster Umgebung. Man war bisher der Ansicht gewesen, daß ein Lokalrezidiv ein neuer Tumor auf dem Boden konstitutioneller Empfänglichkeit sei. Moore (61) ging schon einen Schritt weiter, als er 1867 behauptete, ein Rezidiv entstünde durch unvollständige Entfernung des Primärtumors. Die gründlichen anatomischen und histopathologischen Untersuchungen von GEROTA, GROßMANN, STILES, ÖLSNER, HEIDENHAIN, ROTTER (4, 57. 134, 113, 74, 127) zeigten erstmals die fundamentale Bedeutung der normalen Lymphabflußwege der Brust im Zusammenhang mit dem Brustkarzinom. HEIDENHAIN wies den frühzeitigen und regelmäßigen karzinomatösen Befall von Lymphbahnen nach, die im retromammären Fett von der Brustdrüse zur Fascie des M.pectoralis major verlaufen. Er stellte die hohe Rezidivquote in diesen Zusammenhang. GEROTA (57) stellte Lymphbahnen dar,

die in Lymphdrüsen im Gebiet der A.thoracica lateralis münden. Ferner jene Lymphbahnen, welche die rr.perforantes II und III der A.mammaria interna begleiten und die die Metastasierung in die retrosternalen Drüsen erklären (4) GROßMANN konnte eine Lymphbahn injezieren, welche von der Brust nach der Rückseite des M.pectoralis major längs der A.thoracica suprema durch zwei bis drei Lymphdrüsen hindurch zu den infraklaviculären Drüsen geht. Dieser Lymphstrang anastomosierte auf der Vorderfläche des M.pectoralis minor mit der ersten Glandula axillaris. ROTTER (127) betont, daß beim Brustkrebs - ohne daß der Krebsknoten mit dem M.pectoralis major oder der zugehörigen Fascie verwachsen zu sein braucht - schon frühzeitig auf der Rückseite des M.pectoralis major Lymphdrüsenschwellungen vorhanden sein können. Er bestätigte die anatomischen Befunde GROßMANNS, wonach Zweige der A.thoracica suprema mit ihren begleitenden Lymphbahnen durch den Brustmuskel hindurch in das Parenchym der Drüse gehen. ÖLSNER (113) stellte durch Injektion Lymphgefäße dar, die hart am Sternum im I. und IV. Intercostalraum ins Thoraxinnere perforieren und zu den Glandulae sternales gehen.

3. Operative Verfahren

a. Radikaloperation nach ROTTER und HALSTED

Im Lichte dieser neuen Befunde stellte sich die Natur des Krebses-Rezidivs nicht mehr nur als zurückgelassener Resttumor dar, sondern als Problem der Frühmetastasierung, dem man allerdings mit dem Messer begegnen zu können glaubte. Infolgedessen wurden die Operationsmethoden schrittweise radikaler. Schon 1867 hatte Moore gefordert (129): "Wenn irgendein der Brust benachbartes Gewebe in die Krankheit einbezogen oder gerade erreicht ist, muß dieses Gewebe mit der Brust entfernt werden. Diese Beobachtungen beziehen sich besonders auf die Haut, die Lymphknoten, das Fett und den Pectoralismuskel. Der Versuch, Haut zu sparen, ist von allen Irrtümern der meist verderblichste". In diesem Sinne verlangte VOLKMANN 1875 die prinzipielle Ausräumung der Axilla. HEIDENHAIN forderte wegen des frühzeitigen Befalls der Pectoralisfascie 1889 bei frei beweglichen Karzinomen die Entfernung der oberflächlichen Schicht des M.pectoralis major und bei mit dem Pectoralis verwachsenen

Karzinomen die Entfernung des gesamten Muskels. ROTTER folgerte aus seinen Untersuchungen die Notwendigkeit der grundsätzlichen totalen Entfernung des M.pectoralis major, 1894 publizierte HALSTED (66) sein Operationsverfahren, das zur Standardmethode bei Brustkrebs wurde: En-bloc-Entfernung der Brust, des M.pectoralis major und minor, Ausräumung der Axilla sowie der supraklavikulären Drüsen.
Zweifellos lag der größte Erfolg der radikalen Operationsmethode im Rückgang der Rezidivquoten (Tab. 1).
Während die Operationsergebnisse sich bis 1885 kaum veränderten, nahm die Zahl der örtlichen Rezidive nach Einführung radikaler Operationsmethoden deutlich ab (Tab. 2).
Die 3-Jahresüberlebensrate nach Radikaloperation lag zwischen 3o % und 4o % (Tab. 3). Die Abhängigkeit der Erfolgsrate vom Stadium, in dem das Mammakarzinom zur Operation kommt, geht aus folgenden Zahlen (42) hervor: Von 3549 Fällen aus 8 Staaten von 3o Autoren hatte das Stadium

Steinthal I eine 3-Jahresüberlebensrate von 63,9 %
Steinthal II " " " 3o %
Steinthal III " " " 8,1 %

Die entsprechenden deutschen Ziffern von 1183 Fällen betrugen 66,4; 25,5 und 5,9 % (68).
Kennzeichnend für den damaligen Stand der Therapie waren erstens das Wissen um die Rolle der Früherkennung und zweitens die Überzeugung, daß es sich beim Brustkrebs zunächst um ein lokales Geschehen handelt, das - sofern rechtzeitig therapiert wird - durch chirurgische Maßnahmen radikal geheilt werden kann. Dazu schreibt V.ANGERER (4): "Wir müssen daran festhalten, daß der Brustkrebs im Anfang eine lokale Krankheit ist und daß mit der radikalen Entfernung der Geschwulst auch eine radikale Heilung möglich ist ..... Die Operationsresultate werden in erster Linie davon abhängen, ob wir den Brustkrebs zu einer Zeit zur Operation bekommen, wo die regionären Drüsen noch frei von Krebsmetastasen sind oder wenigstens die Drüsenmetastasen nicht zu ausgedehnt sind. Andernfalls wird auch die scheinbar radikalste Operation keine Dauerheilung erzielen können"./

/Zit. aus Handbuch der Praktischen Chirurgie, Bd. II, 1913

b. Grenzen operativen Vorgehens

Trotz der beeindruckenden Erfolge der Radikaloperation blieb die vollständige Entfernung allen karzinomatösen Gewebes ein Problem. VOLKMANNS Verdienst war es, auf die unregelmäßige Begrenzung des Drüsenkörpers hingewiesen zu haben, dessen Ausläufer bis zum Sternum, der Klavicula und bis zur vorderen Axillarlinie reichen können.

Nach den beschriebenen neuen Erkenntnissen über die lymphogenen Ausbreitungswege des Mammakarzinoms war klar, daß nicht nur die Brust als Ganzes von Krebsgewebe durchsetzt sein kann, sondern daß schon frühzeitig mit den damaligen Mitteln schwer erreichbare Lymphknotenstationen befallen sein können.
Die Forderung, so radikal wie eben technisch möglich zu operieren, wurde von HOLFELDER (77) 1926 erneut in den Vordergrund gestellt.
Zur Untermauerung dieser Forderung führte HOLFELDER nach der Spalteholzschen Methode durchsichtig gemachte Frontalschnitte karzinomatöser Brüste an. WEINERT hatte ganze Serien solcher Frontalschnitte angefertigt, auf denen sämtliche Gewebe mit Ausnahme des Krebsgewebes und der äußeren Haut durchsichtig erscheinen. Auf diesen Schnitten war zu erkennen, daß die gesamte Brust von Karzinomstraßen durchsetzt ist, und daß an den Stellen der Treffpunkte der Karzinomstraßen sternförmige Gebilde neuen Krebsgewebes entstehen, die WEINERT als Krebsknospen bezeichnete. WEINERT demonstrierte auf dem Chirurgenkongress 1926, daß die Krebsknospen um so häufiger auftraten, je weiter der Frontalschnitt vom Haupttumor entfernt gelegen war. Er folgerte daraus, daß nur eine sehr geringe Zahl von Fällen so operiert wurde, daß man von einer Radikaloperation zu sprechen berechtigt war.
Diese Tatsachen belegten wiederum, daß die Forderung nach Radikalität ebenso berechtigt wie technisch schwierig ausführbar war, und daß es offensichtlich zusätzlicher Mittel bedurfte, um den operativen Erfolg so lange als möglich aufrecht zu erhalten. Diese Aufgabe fiel der Strahlentherapie zu.

4. Strahlentherapie

a. Einführung der Kombinationsbehandlung

Die Entdeckung der Röntgenstrahlen 1895 und ihre Einführung in die Therapie des Mammakarzinoms durch GOCHT 1897 brachte eine entscheidende Verbesserung der Therapieergebnisse. Zunächst aber entwickelte sich eine breite Diskussion über den Wert der Röntgenbestrahlung. Die einen standen der Röntgentherapie abwartend gegenüber und hielten zunächst einmal an den rein operativen Methoden fest, während andere sich von der Kombination beider Therapieverfahren viel erhofften. Einen Außenseiterstandpunkt - der die ganze Breite der Diskussion illustriert - nahm LOOSE ein (94), der in der endgültigen Ausrottung des Brustkrebses durch Röntgenstrahlen nur noch eine Frage der Zeit erblickte. Wissenschaftliche Untersuchungen klinischen Materials kamen jedoch zu weit weniger optimistischen Ergebnissen. PERTHES (119) warnte 1920 davor, übertriebene Hoffnungen in die Verbesserung der Therapieergebnisse durch Bestrahlung zu setzen. Zusammen mit MEHER (112) veröffentlichte er eine Statistik (Tab. 4), deren unerwartetes Ergebnis war, daß die prophylaktische Nachbestrahlung das Therapieergebnis zumindest nicht verbessert hatte.

JÜNGLING (81) untersuchte die Ergebnisse der prophylaktischen Nachbestrahlung verschiedener Kliniken mit dem Ergebnis, daß die Resultate an verschiedenen Orten mit zunehmender Modernisierung der Technik und Steigerung der Dosis schlechter geworden waren. Insbesondere stellte er die Ergebnisse derKieler und der Tübinger Universität gegenüber. Aus Abb.1 geht eindeutig hervor, daß sich der Prozentsatz der 3- und 5-Jahresüberlebensraten durch die Nachbestrahlung in Kiel erhöht, dagegen in Tübingen erniedrigt hatte. JÜNGLING sah die Lösung dieses krassen Widerspruchs in der Technik der Bestrahlung. Grundsätzliche Überlegungen zur biologischen Strahlenwirkung auf Karzinomgewebe wurden notwendig. Auch hierin waren die Meinungen nicht einheitlich. Es gab die Arbeitshypothese von der positiven Reizwirkung der Röntgenstrahlen auf die Abwehrkräfte des Körpers. HOLFELDER widerlegte diese Theorie und betonte im Gegensatz dazu die Möglichkeit der Schädigung der körpereigenen Abwehrkraft durch eine allgemeine Röntgenvergiftung. Die Ursache der schlech-

ten Tübinger Bestrahlungsergebnisse konnte nach HOLFELDER allein die Bestrahlung mit großen Feldern und großen, tiefwirkenden Strahlendosen sein. HOLFELDER stellte den Begriff der Karzinomdosis in Frage, der die Vorstellung zur Grundlage hatte, daß durch eine einmalige hohe Röntgendosis alle in Frage kommenden Karzinomzellen abgetötet werden könnten. Grundsätzlich unterschied er zwei biologische Zustände der Krebszelle: Die aktive Krebszelle des manifesten Rezidivs (Frührezidiv oder Spätrezidiv) und die inaktive Krebszelle in Stoffwechselruhezustand, die es bei der prophylaktischen Bestrahlung zu bekämpfen galt.
Das Problem der Bestrahlung des manifesten Rezidivs bestand in der Gratwanderung zwischen notwendiger Schädigung der Krebszelle und der ungewollten Schädigung der allgemeinen Körperabwehr, die zur Überwindung der Krankheit dringend gebraucht wird. Der vorausgesetzte Ruhezustand der Krebszelle bei prophylaktischer Bestrahlung (Samenkorntheorie von JÜNGLING) ließ eine geringere Strahlenempfindlichkeit sowie eine - wegen der Stoffwechselruhe - mangelnde Erholungsfähigkeit von der stattgehabten Strahlenschädigung erwarten. In diesem Falle versprach die protrahierte Bestrahlung mit zahlreichen kleineren gut verteilten Dosen Aussicht auf Erfolg. Diese letzte Form der Strahlentherapie wurde in Kiel angewandt, wodurch möglicherweise die besseren Erfolge erklärt waren.
In Konsequenz seiner theoretischen Überlegungen entwickelte HOLFELDER (77) 1926 eine neue Bestrahlungstechnik, die es erlaubte, die notwendigen Strahlendosen zu verabfolgen, ohne gleichzeitig die inneren Organe des Thorax sowie die eigene Körperabwehr zu schädigen. Einen Erfolg dieser sogenannten Flankierungstechnik versprach sich HOLFELDER ausschließlich bei individueller Anwendung unter Berücksichtigung des jeweiligen klinischen und pathologischen Befundes. (Therapeutische bzw. prophylaktische Nachbestrahlung). HOLFELDERS Meinung - es ist besser von der prophylaktischen Nachbestrahlung ganz Abstand zu nehmen, als sie mit ungenügenden Mitteln durchzuführen - entsprach 1926 der allgemeinen Auffassung. Auch JÜNGLING betrachtete die prophylaktische Nachbestrahlung als Therapie im Versuchsstadium. Eine Umfrage über die Einstellung der deutschen und österreichischen Kliniken hatte folgendes Ergebnis:

von 25 Kliniken entschieden sich 1o für die Nachbestrahlung, 1o dagegen und 5 bestrahlten nur fortgeschrittene bzw. nicht radikal operierte Fälle.

b. Erfolge der Kombinationsbehandlung

HINTZE (76) berichtete 1932 über 12o6 Fälle der Berliner Chirurgischen Universitätsklinik aus den Jahren 1912 - 193o. Unter den Nurbestrahlten, das heißt den inoperablen Fällen, betrub die 5-Jahresüberlebensrate (JÜR) 6 %. Die Nuroperierten bzw. Operierten und am Rezidiv Nachbestrahlten erreichten eine 5-Jahresüberlebensrate von 32,2 %. Dagegen hatten die prophylaktisch Nachbestrahlten mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 54,9 % eindeutig die besten Heilungsaussichten.

Bei diesen Ziffern ist zu berücksichtigen, daß die verschiedenen Behandlungsmethoden nicht an einheitlichen Kollektiven geprüft wurden. Über eine Methode (z.B. Nurbestrahlung), die lediglich an klinisch bereits infausten Fällen geprüft wird, läßt sich streng genommen nichts aussagen.
Trotzdem seien hier die Erfolgsziffern der Weltliteratur angeführt, die HINTZE 1932 der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie vortrug. Aus diesen Zahlen ist zu ersehen, daß sich die Kombinationsbehandlung (Operation nach HALSTED und prophylaktische Nachbestrahlung) langsam durchzusetzen begann, und daß durch sie gute Heilerfolge erzielt wurden (Tab. 5).

II Die Stagnation der Mortalitätsrate und die Rolle der Klassifizierung in der Statistik des Mammakarzinoms. Verschiedene Klassifikationssysteme

In der Zeit der dreißiger und vierziger Jahre galt die kombinierte chirurgisch-radiologische Behandlung als d i e unbestrittene Methode der Wahl in allen operablen Fällen. Eine kritische Bewertung dieser Therapie jedoch ergab kein sehr zufriedenstellendes Ergebnis (98): Von allen Mammakarzinompatientinnen, die im Laufe eines Jahres eine große Klinik aufsuchten, waren 44 % von vornherein inoperabel. Von den verbleibenden 66 %, die operiert wurden, waren innerhalb von fünf Jahren über die Hälfte gestorben, also eine Mißerfolgsrate von 75 - 8o %!

Die großen Kliniken begannen Therapievergleiche anzustellen. Es trat das statistische Paradoxon immer höherer 5-Jahresüberlebensraten bei gleichbleibender Mortalität des Mammakarzinoms auf.
Dadurch wurde die Aufmerksamkeit auf statistische Methoden gelenkt, mit denen scheinbar besonders gute Ergebnisse gewonnen werden konnten. Die größte Rolle spielte dabei die Selektion der Fälle zugunsten der Frühstadien.
Aus Tab. 6 geht hervor, daß die immer höheren Überlebensraten mit einem immer geringer werdenden Prozentsatz an Fällen mit positivem Lymphknotenbefall bei Therapiebeginn kombiniert waren. Diesen Zusammenhang untersuchten BENNINGHOFF und TSIEN im Einzelnen. (9)
Sie veröffentlichten 1959 eine internationale Statistik, aus der sowohl die 5-Jahresüberlebensraten als auch der jeweilige Prozentsatz an Frühfällen hervorgeht (Tab. 7). Trägt man ausgehend von diesen Ergebnissen die 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit von dem Prozentsatz an Frühfällen in ein Koordinatensystem ein, so läßt sich durch die 15 Punkte eine Regressionsgrade mit den dazugehörigen Standardabweichungen legen (Abb. 2).
Die 15 Punkte liegen innerhalb einer relativ kleinen Standardabweichung. Das bedeutet, daß eine enge, lineare Beziehung zwischen Überlebensraten und dem Prozentsatz an Frühfällen - unabhängig von der Therapieform - besteht. Die Regressionsgerade repräsentiert diejenige 5-Jahresüberlebenschance, die durch eine beliebige Methode in einem Kollektiv mit einem ganz bestimmten Prozentsatz an Frühfällen erwartet werden kann. Die ständige Verbesserung der Überlebensraten war demnach nicht auf eine bestimmte Therapie, sondern in erster Linie auf die Selektion, das heißt auf den Prozentsatz an Frühfällen zurückzuführen.
An diesem Punkt ist die Frage der Vergleichbarkeit von Ergebnissen angesprochen. Jeder Versuch einer Klassifikation enthält subjektive Faktoren wie zum Beispiel die Erfahrung des Untersuchers oder den Grad an Sorgfalt der aufgewendet wird. Auch eine grobe Einteilung in operable und inoperable Fälle nach klinischen Gesichtspunkten muß subjektiv bleiben, abhängig von den operativen Fähigkeiten einer Abteilung. Es kommt also darauf an, objektive Kriterien festzulegen, nach denen eine reproduzierbare Stadieneinteilung vorgenommen werden kann. Zu diesem Zweck sind verschie-

dene Systeme entwickelt worden.

1905 schlug der Stuttgarter Chirurg STEINTHAL vor, den Brustkrebs nach dem Grad seiner klinischen Ausbreitung in vier Stadien einzuteilen.

Steinthal I : Der Tumor ist auf die Brustdrüse beschränkt, d.h. weder mit der darüberliegenden Haut noch mit der darunterliegenden Muskelfascie verwachsen.

Steinthal II : Wie I, aber es sind axilläre Lymphknoten tastbar. Die Lymphknoten sind gut beweglich.

Steinthal III : Haut und Muskelfascie sind infiltriert, die axillären Lymphknoten nicht mehr frei beweglich.

Steinthal IV : Geschwulst und Axillarlymphknoten sind mit der Umgebung verbacken, darüber hinaus bestehen supraklavikulär tastbare Lymphknoten sowie Fernmetastasen

Die Palpation der Axilla bzw. der Supraklaviculargrube ist jedoch aus offensichtlichen Gründen eine mit großen Fehlern behaftete Methode. Die Fehlerrate beträgt zwischen 30 % (97) und 50 % (121).

HARMER stellte fest, daß es heute mindestens 10 Klassifikationssysteme gibt, die alle im Prinzip ähnlich aber trotzdem von verwirrender Unterschiedlichkeit sind BURN (19) spricht von 20 vorhandenen Klassifizierungsarten. Es ist offensichtlich, daß diese Situation geändert werden muß, ehe zuverlässige internationale Therapievergleiche angestellt werden können.

Die üblichen Methoden sollen deshalb kurz besprochen werden. Am Columbia-Presbyterian Medical Center in New York wurde die sogenannte Columbia Clinical Classification (CCC) entwickelt mit dem Ziel, die Frühfälle möglichst exakt herauszufiltern. Diese Klassifikation ist in den USA weit verbreitet.

Die CCC kennt vier Stadien:

Stadium A :Kein Hautödem, keine Ulzeration oder feste Fixation des Tumors auf der Brustwand. Die axillären Lymphknoten sind klinisch nicht befallen. Dabei gelten ein oder zwei bis zu 5 mm große, bewegliche Lymphknoten noch nicht als axillärer Befall! Aber ein fester 1 cm großer Lymphknoten gilt als axillärer Befall.

Stadium B :Kein Hautödem, keine Ulzeration oder Fixierung des Tumors auf der Brustwand. Klinischer Befall der axillären Lymphknoten, aber kleiner als 2,5 cm im queren Durchmesser. Die Lymphknoten sind weder in der Haut noch in tieferen Strukturen der Axilla fixiert.

Stadium C :Eins der 5 gravierenden Zeichen relativ fortgeschrittenen Karzinoms ist vorhanden:
1. Hautödem, das weniger als ein Drittel der Brusthaut betrifft.
2. Ulzeration der Haut
3. Solide Fixation des Tumors auf der Brustwand.
4. Massiver Befall der axillären Lymphknoten (mehr als 2,5 cm im queren Durchmesser)
5. Fixation der axillären Lymphknoten auf die Haut oder tiefere Strukturen der Axilla.

Stadium D :Alle anderen Patienten mit noch weiter fortgeschrittenem Karzinom.
1. Eine Kombination aus zwei Symptomen des Stadium C
2. Das Hautödem betrifft mehr als ein Drittel der Brusthaut.
3. Hautmetastasen
4. Das entzündliche Karzinom
5. Klinisch palpable supraklavikuläre Metastasen
6. Klinisch offensichtliche parasternale Metastasen
7. Armödem
8. Fernmetastasen.

HAAGENSEN et.al. bestreiten, daß die Axilla klinisch nicht ausreichend palpiert werden kann. Sie meinen, daß geübte Untersucher in 2/3 der Fälle übereinstimmende Befunde erheben. Die CCC läßt die Größe des Primärtumors sowie seine Lage innerhalb der Brust unberücksichtigt. Ebenfalls unberücksichtigt, aber von erheblicher prognostischer Relevanz ist der histologische Typ des Karzinoms. Die Einbeziehung der genannten Faktoren würde die CCC jedoch möglicherweise zu unübersichtlich machen.

Eine im englichen Schrifttum verbreitete Einteilung ist die Manchester

Clinical Classification (MCC). Sie umfaßt ebenfalls vier STadien und ist der CCC ähnlich:

Stadium I: Wachstum auf die Brustdrüse beschränkt. Eine Hautbeteiligung über und in Verbindung mit dem Tumor hat keinen Einfluß auf die Stadieneinteilung, vorausgesetzt, daß der betroffene Bezirk klein im Verhältnis zur Brust ist.

Stadium II: Wie I, aber palpable, bewegliche Lymphknoten in der Axilla.

Stadium III: Das Wachstum breitet sich hinter dem Corpus mammae aus.
- a. Hautfixierung oder Infiltration in einem großen Bezirk im Verhältnis zur Größe der Brust
- b. Der Tumor ist auf dem M.pectoralis major fixiert, axilläre Lymphknoten sind tastbar oder nicht, aber in jedem Falle beweglich.

Stadium IV: Der Tumor hat sich hinter der Brust ausgebreitet.
- a. Fixierung der axillären Lymphknoten als Zeichen der Ausbreitung über dieKapsel hinaus
- b. Der Tumor ist vollständig an der Brustwand fixiert
- c. Lymphknoten in der Supraklavicularregion
- d. Hautmetastasen weit entfernt vom Tumor
- e. Befall der kontralateralen Brust
- f. Fernmetastasen (Knochen, Leber, Lunge).

Eine wertungsfreie Beschreibung der Tumorausbreitung nach anatomischen Gesichtspunkten liefert die TNM-Klassifizierung nach SCHINZ und DENOIX (4o). Sie ist aufgrund der klinischen Diagnostik, aber v o r jedem Eingriff festzulegen. Die Ausdehnung des Primärtumors (T), der Befall der regionären Lymphknoten (N) und die An- oder Abwesenheit von Fernmetastasen (M) werden getrennt beschrieben. Zusätzlich wurde vom deutschsprachigen TNM-Ausschuß eine Sicherheitskategorie (Certainty = C) vorgeschlagen, die beschreibt, welche diagnostischen Maßnahmen im Einzelfall zur TNM-Klassifizierung geführt haben (Tab. 8).

Die TNM-Formel erweitert sich damit zu einer TC-NC-MC-Formel. Diese Certainty ist jedoch international noch nicht gebräuchlich.

Die Beschreibung des Krankheitsbefundes nach dem TNM-System gestaltet sich im einzelnen folgendermaßen (43):

TIS Präinvasives Karzinom (Ca in situ); nicht infiltrierendes intraduktales Karzinom oder M.Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor.

TO Kein Tumor in der Brust nachweisbar.

T1 Die größte Ausdehnung des Tumors beträgt 2 cm oder weniger.

- T1a : Keine Fixierung an der darunterliegenden Fascie oder Muskel.
- T1b : Fixierung an der darunterliegenden Fascie oder Muskel

T2 Die größte Ausdehnung des Tumors beträgt mehr als 2 cm, aber unter 5 cm

- T2a : Keine Fixierung an der darunterliegenden Fascie oder Muskel
- T2b : Fixierung an der darunterliegenden Fascie oder Muskel

T3 Der Tumor mißt in seiner Ausdehnung mehr als 5 cm (Hautveränderungen wie zum Beispiel eine eingezogene Mamille beeinflussen in T1, T2 und T3 die Klassifizierung nicht).

- T3a : Keine Fixierung an der darunterliegenden Fascie oder Muskel
- T3b : Fixierung an der darunterliegenden Fascie oder Muskel

T4 Tumor jeglicher Größe mit Infiltration in die Brustwand oder Haut

- T4a : Fixierung an der Brustwand
- T4b : Mit Ärmödem, mit Infiltration oder Ulzeration der Haut (einschließlich Apfelsinenhaut) oder mit Satellitenmetastasen in der Brust
- T4c : T4a und T4b kombiniert

N0 Keine palpablen, homolateralen, axillären Lymphknoten

N1 Tastbare, bewegliche, homolaterale axilläre Lymphknoten

- N1a : Die vergrößerten Lymphknoten scheinen nicht metastatisch befallen zu sein
- N1b: Die vergrößerten Lymphknoten scheinen metastatisch befallen zu sein.

N2 Homolaterale, axilläre,Lymphknoten, die untereinander oder an anderen Strukturen fixiert sind.

N3 Homolaterale supra- oder infraklavikuläre Lymphknoten oder ein bestehendes Ärmödem (das Ärmödem kann durch lymphatische Obstruktion -Abflußhindernis- verursacht werden; Lymphknoten brauchen dabei nicht palpabel zu sein).

M0 Keine Fernmetastasen nachweisbar.

M1 Fernmetastasen sind vorhanden, einschließlich tumoröser Hautinfiltrationen außerhalb des Brustdrüsenbereiches.

Stadieneinteilung nach DOLD und SACK, 1976

TIS	Carcinom in situ				
Stadium I	T1a	N0	oder	N1a	M0
	T1b	N0	oder	N1a	M0
Stadium II	T0	N1b			
	T1a	N1b			
	T1b	N1b			
	T2a	N0	oder	N1a	M0
	T2b	N0	oder	N1a	
	T2a	N1b			
	T2b	N1b			
Stadium III	Jedes T3 mit jedem N				
	Jedes T4 mit jedem N				M0
	Jedes T mit N2				
	Jedes T mit N3				
Stadium IV	Jedes T, jedes N				M1

Die Einteilung der Fälle nach dem TNM-System bietet die Möglichkeit der Zusammenstellung vergleichbarer Kollektive. Die Polle der Selektion kann ausgeschaltet, mindestens aber denkbar klein gehalten werden.

Die analytische Kritik der genannten Klassifikationssysteme (KAISER und KARRER 1972) (CHARLSON und FEINSTEIN 1973) zeigt die klare Überlegenheit des TNM-Systems unter den Gesichtspunkten spezifizierter Lokalbefund, Beziehung zur Umgebung, Lymphknotenbefall und Fernmetastasen. Jedoch berücksichtigt keine Stadieneinteilung wichtige prognostische Faktoren wie eine detaillierte Einteilung der Symptome, die Wachstumsgeschwindigkeit der Geschwülste, das Tumor-Wirt-Verhältnis und Begleitkrankheiten.

Die statistische Qualität einer Veröffentlichung hängt jedoch nicht nur von der Klassifizierung, sondern noch von einer Reihe anderer Faktoren ab (98):

1. Verläßliche Daten liefern nur die Überlebensraten von Gesamtkollektiven großer Kliniken, in denen alle Fälle mit primärem Mammakarzinom enthalten sind.
2. Unbehandelte Fälle sind als Mißerfolge der in Frage stehenden Methode zu werten. Der Unterschied zwischen den unbehandelten und den ohne Erfolg behandelten Fällen besteht lediglich darin, daß der Mißerfolg bei ersteren von vornherein sicher war.
3. Unvollständig behandelte Fälle (z.B. wegen Unverträglichkeit

abgebrochene Bestrahlungstherapie) müssen ebenfalls als Fehlschläge gerechnet werden. Die häufig besseren Ergebnisse bei Kombinationstherapie kommen nicht dadurch zustande, daß diese Therapie besser als eine Methode allein ist, sondern dadurch, daß wiederum eine Selektion betrieben wird, bevor die Methode überhaupt voll zur Anwendung kam.

4. Bei einer hohen Anzahl nicht weiter verfolgter Fälle müssen Maximum - bzw. Minimumüberlebensraten kalkuliert werden.

III Der Versuch, durch Intensivierung lokaler Therapiemethoden die Überlebensraten langfristig zu verbessern

Die Überlebenszeit aller kurativ behandelten Patientinnen mit Brustkrebs in Relation zu einer altersgemäß gleich zusammengesetzten weiblichen Bevölkerung (relative Überlebenszeit) beträgt nach einer größeren Statistik bei 5134 Fällen nach 2o Jahren 27 %. Für Stadien ohne axillären Befall 53 % und für Stadien mit axillärem Lymphknotenbefall 18 % (17). Diese Verhältnisse, die sich in den letzten 3o - 4o Jahren kaum verändert haben, führten zur Suche nach neuen, effektiveren Therapiemethoden. Maßgeblich sind dabei zwei Richtungen:

1. Die supraradikalen Operationsverfahren mit oder ohne Zusatzmaßnahmen (DAHL-IVERSEN, URBAN, SUGARBAKER, WANGENSTEEN, BUCALOSSI und VERONESI).

2. Die weniger eingreifenden bzw. brusterhaltenden Operationsverfahren mit anschließender intensiver prophylaktischer Bestrahlungstherapie (MC.WHIRTER, MUSTAKALLIO, ADAIR, PORRITT, WISE, TAYLOR, ATKINS).

Von BACLESSE und LENZ wird sogar die Bestrahlung allein - ohne vorangehende Operation - eingesetzt.

1. Betont chirurgisches Vorgehen

Das supraradikale Vorgehen umfasst die Radikaloperation nach ROTTER und HALSTED sowie die Ausräumung der Supraklavikulargrube und vor allem das Mammaria interna-Lymphknotenstranges nach erfolgter Rippenresektion.

Der frühzeitige Befall der mediastinalen Lymphknoten - auch bei Nichtbefallensein der Axilla - gibt den Grund für die Ausweitung der radikalen Mastektomie ab. WANGENSTEEN konnte zeigen, daß von den operablen Fällen mit axillärem Befall in 6o % entweder die supraklavikulären oder die mediastinalen Lymphknoten mitbefallen sind. URBAN (14o) fand in einem Kollektiv von 236 Patientinnen 74,5 % o h n e axillären, davon aber 13 % m i t mediastinalem Lymphknotenbefall. In dem gleichen Kollektiv waren 25,5 % Patientinnen m i t axillärem, davon aber bereits 4o % m i t mediastinalem Lymphknotenbefall. In einem Kollektiv von 12o Patientinnen waren die entsprechenden Zahlen 72,5 % und 1o % sowie 27,5 % und 47 % !

TURNER-WARWICK demonstrierten, daß nahezu 3/4 der lymphatischen Drainage der Brust zur gleichseitigen Axilla führt, daß das verbleibende Viertel zur Lymphknotenkette entlang der A.mammaria interna geht,und zwar unabhängig davon, auf welcher Seite der Brust der Farbstoff injiziert wird.

HANDLEY und THACKRAY (7o) wiesen durch Biopsien des Mammaria interna-Stranges im Stadium I (d.h. ohne axillären Befall) nach, daß bei Sitz des Tumors in inneren Quadranten in 23 % der Fälle, in äußeren Quadranten nur in 6 % der Fälle die mediastinalen Lymphknoten befallen sind.

AUCHINCLOSS fand eine wesentlich höhere Lokalrezidivrate nach radikaler Mastektomie bei Krebs in medialen Quadranten als in lateralen Quadranten. Er führte die meisten Lokalrezidive auf die nicht radikale Entfernung der primären Lymphknotenstationen, insbesondere der mediastinalen Lymphknoten,zurück. Von 1ooo primären Brustkrebsfällen hatten nach URBAN (139, 14o) 394 Patientinnen histologisch nachgewiesen keinen axillären Befall. Bei Tumorlokalisation in medialen Quadranten betrug die Lokalrezidivrate 8 %, bei parasternalem Sitz mehr als 12 %, dagegen bei Befall der äußeren Quadranten nur 2 %. Parasternale Rezidive resultieren nach URBAN aus krebsig befallenen mediastinalen Lymphknoten, die bereits in die Interkostalräume eingebrochen sind. Die prognostische Bedeutung des Befalls der Mammaria interna-Lymphknoten geht auch aus der Tatsache hervor, daß die Überlebensrate im Stadium I bei Sitz des Primärtumors im inneren Quadranten 71 %, dagegen bei Sitz im äußeren Quadranten 82 % beträgt, immerhin ein Unterschied von 11 %. Seit 1951 wurden von URBAN hauptsächlich Patientinnen im Stadium I mit Sitz des Primärtumors in medialen Quadranten bzw. in zentralen Teilen der Brust supraradikal operiert. Wenn die Lymphknoten in der Spitze der Axilla bzw. des Mammaria interna-Stranges befallen waren, wurde mit der Supervoltanlage nachbestrahlt. Es wurden entweder 4500r mit der ^{60}Cobalt Bombe oder 2 Megavolt über 4 1/2 Wochen appliziert. Ohne Lymphknotenbefall wurde nicht bestrahlt.
Von 236 Patientinnen waren nach 5 Jahren noch 81 % am Leben, davon 72 % ohne Krankheitszeichen. Von 12o Patientinnen waren noch nach 1o Jahren 63 % am Leben, davon 6o % ohne Krankheitszeichen (Tab. 8).

URBAN schließt aus diesen Ergebnissen, daß die supraradikale Mastektomie mit oder ohne Zusatzbestrahlung in den Fällen des Stadium I indiziert ist, in denen ein hohes Risiko im Hinblick auf den Befall der sternalen Lymphknoten besteht, also in allen Fällen mit Lokalisation des Primärtumors in medialen Quadranten bzw. zentralen Anteilen der Brust. Diese Empfehlung übersieht jedoch nicht die Tatsache, daß auch diese Methode lediglich die Kontrolle über das Rezidiv erhöht, aber nicht die Rate der definitiven Heilungen insgesamt (14o).

DAHL-IVERSEN (37) berichten über einen Therapievergleich zwischen zwei Serien (195o - 55):

Serie	Zahl der Fälle	Operation	Bestrahlungsform
I	59	einfache Mastektomie mit Ausräumung der Axilla und des Mamm.int.-Stranges ohne Rippenresektion	69 % erhielten postoperativ eine prophylaktische Bestrahlung
II	366	radikale Mastektomie mit Ausräumung der supraklavikulären und parasternalen Lymphknoten mit Reippenresektion. Primärer Wundverschluß. Kein Transplantat	6 % wurden präbzw. postoperativ bestrahlt.

195o wurden noch alle Fälle nachbestrahlt, später nur noch bei Auftreten eines Rezidivs. Die Klassifikation erfolgte nach der CCC. Im Stadium A, C und D ergaben sich eindeutige Differenzen in den 5-Jahresüberlebensraten zugunsten des radikalen Vorgehens (Tab. 9).
Einschränkend wirkt jedoch die kleine Fallzahl der Serie I.

2. Betont strahlentherapeutisches Vorgehen

Protagonist der konservativen Mammachirurgie in Kombination mit prophylaktischer Nachbestrahlung ist MC.WHIRTER. (98 - 1o1)
Er ersetzte die chirurgische Therapie der regionalen Lymphknoten durch die Bestrahlung. Die radikale Mastektomie nach POTTER und HALSTED hatte zwar die Lokalrezidivrate, nicht aber die Mortalitätsrate des Mammakarzinoms gesenkt. Die Ursache hierfür ist nach MC.WHIRTER in der iatrogenen

Aussaat von Karzinomzellen während der operativen Ausräumung der Axilla zu suchen. Demnach vergrößert das Operationstrauma die ohnehin vorhandene Tendenz maligner Zellen zu disseminieren. Deshalb kann eine nachfolgende Radiotherapie das Leben dieser Patientinnen nicht retten.
Die logische Folge war, in der Behandlung der axillären Lymphknoten die Chirurgie durch die Strahlentherapie zu ersetzen. Zwischen 1935 und 1940 wurde von MC.WHIRTER noch die radikale Mastektomie mit prophylaktischer Nachbestrahlung angewandt. 411 so behandelte Patientinnen hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 50,1 %. Die 5-Jahresüberlebensrate aller i n diesem Zeitraum behandelten Fälle betrug 32,4 %.
Ab 1941 wurde von MC.WHIRTER die einfache Mastektomie mit anschließender Vierfeldertiefenbestrahlung mit mindestens 3750r innerhalb von drei Wochen postoperativ angewandt. Zwischen 1941 und 1945 wurden 757 Patientinnen nach dieser Methode behandelt. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 62,1 % im Gegensatz zu 50,1 % nach der alten Methode. Die 5-Jahresüberlebensrate aller 1345 in diesem Zeitraum behandelten Fälle betrug 43,7 %. In einer Gruppe von Patientinnen, die nicht mehr operiert, sondern nur noch bestrahlt werden konnten, betrug die 5-Jahresüberlebensrate immerhin noch 29 %, ein Beweis, daß die Radiotherapie auch da noch Erfolge aufzuweisen hat, wo der axilläre Befall sehr ausgeprägt ist (98).

1953 veröffentlichte MC.WHIRTER (99) seine Therapieergebnisse aus den Jahren 1941 - 1947. Nahezu 2000 Fälle wurdennach der Manchester Classification in verschiedene Stadien eingeteilt:

	I	II	III	IV	total
Fallzahl	582	481	250	569	1882
%	31	26	13	30	100

Als operable Fälle wurden dann die Stadien I und II zusammengefaßt. Lokal fortgeschrittene Fälle, d.h. Fälle, die nicht mehr operabel waren, wo jedoch der Beweis der Fernmetastasierung nicht zu erbringen war, befanden sich sowohl im Stadium III als auch teilweise im Stadium IV. Es handelte sich dabei um den Befall von Hautlymphknoten, fixierte axilläre Lymphknoten bzw. palpable supraklaviculäre Lymphknoten. Diese Fälle wurden als lokal fortgeschrittene Fälle zusammengefaßt. Übrig blieben die

Fälle mit klarem Nachweis einer Fernmetastasierung. Demnach stellten sich drei therapeutische Gruppen folgendermaßen dar:

	Operable Fälle	Lokal fortgeschrittene Fälle	Fernmetastasen nachgewiesen	total
Zahl der Fälle	1063	546	273	1882
%	56	29	15	100

In fast allen operablen Fällen wurde die einfache Mastektomie durchgeführt. Sie wurde ebenfalls in vielen Fällen der lokal fortgeschrittenen Gruppe durchgeführt, denn die einfache Mastektomie kann auch da vorgenommen werden, wo die axillären Lymphknoten fixiert oder supraklavikuläre Lymphknoten tastbar sind. Die radikale Mastektomie wurde nur bei wenigen, sehr adipösen Patientinnen angewandt, bei denen keine Möglichkeit bestand, eine adäquate Strahlendosis in der Axilla zu applizieren.

Keine Operation wurde vorgenommen bei ausgedehntem Hautbefall, bei akuten Krebsen, wo der Primärtumor und die axillären Lymphknoten zu einer einheitlichen Masse verschmolzen waren und wo Fernmetastasen nachzuweisen waren.

Die Strahlentherapie bestand in mindestens 3750r innerhalb von drei Wochen auf die Brustwand und in die Axilla, wobei - aus gegebenen anatomischen Gründen - die Axilla zugleich mit der Supraklavikulargrube bestrahlt wurde. Später wurden auch die mediastinalen Lymphknoten bestrahlt. Die höchste Strahlendosis betrug 4250r. Etwa am 10. Tage nach der Operation wurde mit der Strahlentherapie begonnen.

Die Therapieergebnisse - aus denen kein einziger Fall, aus welchen Gründen auch immer, herausgenommen wurde - finden sich in Tab. 10.

In der Gesamt-5-Jahresüberlebensrate von 42 % und der Gesamt-10-Jahresüberlebensrate von 25 % zeigen sich die Erfolge der MC.WHIRTER'SCHEN Methode.

Werden die Fälle, in denen Fernmetastasen nachzuweisen waren, bei denen also jede Therapie ohne Aussicht auf Erfolg bleiben muß, und die sehr alten Patientinnen, die häufig an interkurrenten Krankheiten sterben, aus dem Kollektiv herausgenommen, betragen die entsprechenden Überlebensraten sogar 51 % bzw. 36 %.

Obwohl diese Überlebensraten denjenigen bei radikaler Mastektomie mit Nachbestrahlung überlegen sind, bleibt die Frage nach den möglichen Nachteilen der MC.WHIRTER'SCHEN Methode offen.

In denJahren 1935 - 194o, als die axillären Lymphknoten noch operativ ausgeräumt wurden, kam MC.WHIRTER zu dem Ergebnis, daß von allen operablen Fällen in 4o % nur die axillären und in 6o % weitere Lymphknotenstationen mitbefallen sind.

Es ist offensichtlich, daß in Fällen ohne axilläre Mitbeteiligung die Ausräumung der Axilla überflüssig ist, die einfache Mastektomie also mindestens das gleiche leistet wie die radikale Methode. Die Frage ist also, welche Methode der anderen bei Befallensein der regionären Lymphknoten überlegen ist. Bei MC.WHIRTER wiesen 34 % der operablen Patientinnen einen axillären Befall auf. Diese Teilen sich demnach in 14 % (4o % von 34 %), bei denen sich die lymphogene Ausbreitung auf die Axilla beschränkt, und 2o % (6o % von 34 %), die mit Befall weiterer Lymphdrüsenstationen einhergehen.

Bei diesen 2o % ist die radikale Mastektomie nicht anwendbar, denn sie räumt die mitbetroffenen Lymphdrüsenstationen nicht aus. Die benannten 14 % stellten die Gruppe von Fällen dar, in denen beide Methoden anwendbar wären.

Nimmt man einmal an, nach radikaler Mastektomie mit Nachbestrahlung würde etwa die Hälfte aller Patientinnen nach 5 Jahren noch leben, so betrüge die Verbesserung des Gesamtergebnisses lediglich 7 %. Nach 1o Jahren wäre auch dieser geringe Vorteil wahrscheinlich nicht mehr wahrnehmbar (Tab.11).

Bisher gibt es jedoch kein Beweismaterial dafür, daß die radikale Mastektomie bei ausschließlichem Befall der axillären Lymphknoten der einfachen Mastektomie mit a d ä q u a t e r Nachbestrahlung überlegen ist.

In allen übrigen operablen Fällen fällt der Vergleich zwischen beiden Methoden zugunsten der schonenderen Methode aus. Nicht zuletzt ist die breitere Anwendbarkeit der einfachen Mastektomie mit Nachbestrahlung ein wesentlicher Vorteil dieser Methode (Tab. 12).

In den sechziger Jahren hat sich trotz intensiver Krebsvorsorge und besserer apparativer Ausstattung der Kliniken die Situation nicht verändert: Steigende Überlebensraten gehen einher mit unveränderten Mortalitätsstatistiken (Kanada, USA, United Kingdom).

Sofern die steigende Morbiditätsrate echt - und nicht lediglich Ausdruck einer besseren Krebsvorsorge bzw. des höheren Lebensalters, das heutzutage erreicht werden kann - ist, besteht der Erfolg der Therapie lediglich darin, daß sie mit der steigenden Morbiditätsrate Schritt gehalten hat. Auch zu diesem Zeitpunkt wird in breiten Kreisen die chirurgische Therapie mobiler Lymphknoten akzeptiert, während der Effekt der Strahlentherapie bestrittenwird.

MC.WHIRTER (1oo) weist auf die Voraussetzungen einer a d ä q u a t e n Bestrahlungstherapie hin:

1. Der lymphatische Weg zu den mediastinalen Lymphknoten verläuft neben den vasa perforantes, durch die Brustwand hindurch, sodann subpleural bis zu den Lymphknoten. Deshalb sieht der Pathologe häufig eine pleurale Mitbeteiligung. Die Bestrahlung muß also die Brustwand als Ganzes sowie die Pleura durchdringen. Das erreicht man mit der Tangentialfeldbestrahlung.
2. Axilläre und supraklavikuläre Lymphknoten bilden eine einheitliche Kette. Die supraklavikulären Lymphknoten bilden gewissermaßen die oberste Spitze dieser Kette. Deshalb muß die Bestrahlung gleichzeitig auf zwei gegenüberliegende Felder bis hinauf zum Hals gerichtet sein.
3. Jedes Feld muß eine adäquate Dosis erhalten. Da die härteste Strahlenqualität wünschenswert ist, bietet die Megavoltbestrahlung die größten Vorteile.

PORRITT betont die biologische Eigendynamik jedes individuellen Karzinoms, die die Wachstumsrate - als bedeutensten prognostischen Faktor - festlegt, und die sowohl von den Eigenschaften des Wirts als auch von der Umgebung abhängt. Jede Therapie unterbricht den natürlichen Ablauf des Geschehens und nach den bisherigen lückenhaften Kenntnissen stellt jede Therapie einen mehr oder weniger willkürlichen Eingriff in diesen natürlichen Ablauf dar. PORRITT (121) wendet die Segmentmastektomie an, die der partiellen Mastektomie nach CRILE im großen und ganzen entspricht. Durch einen submammären bzw. paramammären Schnitt werden der Tumor, und durch den gleichen oder einen zweiten kleinen Schnitt ein axillärer Lymphknoten exstirpiert. Je nach histologischer Diagnose schließt sich eine Bestrah-

lungstherapie an. PORRITT berichtet über den Vergleich zwischen 1o7 mit segmentaler Mastektomie und Nachbestrahlung und 156 mit Halstedscher Radikaloperation plus Bestrahlung behandelte Fälle. Trotz fehlender statitischer Signifikanz ist aus dem Ergebnis abzulesen, daß durch ein konservativeres Vorgehen, als es die Methode nach HALSTED darstellt, zumindest nichts verloren geht.

WISE, MASON und ACKERMANN (144) berichten in einer retrospektiven Studie über 96 Patientinnen, die mit partieller Mastektomie plus Nachbestrahlung behandelt wurden. Mit diesem Kollektiv vergleichen sie 2o7 mit radikaler Mastektomie und wahlweiser Nachbestrahlung behandelte Patientinnen. Die Stadieneinteilung erfolgt sowohl nach dem Manchester - als auch nach dem TNM-System. Die 5- und 1o-Jahresüberlebensraten beider Kollektive werden mit verschiedenen Methoden miteinander verglichen (Tab. 13). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Methoden. Die Autoren sehen jedoch in der geringeren Morbidität der partiellen Mastektomie und in der Erhaltung der Brust wesentliche Vorteile gegenüber der radikalen Mastektomie bei gleichem kurativen Ergebnis. MUSTAKALLIO (111) berichtet über eine selektierte Serie von 127 Patientinnen im klinischen Stadium I, die durch lokale Excision und Bestrahlung behandelt wurden. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 84 %, die 1o-Jahresüberlebensrate 72 %.

3. Chirurgie und Strahlentherapie als gleichwertige, sich ergänzende Methoden

LÖHR et.al. analysierten in einer sorgfältigen retrospektiven Studie 1o96 mindestens 15 Jahre beobachtete, kombinierte chirurgisch-radiologisch behandelte Patientinnen. Abhängig von den Stadien fanden sich folgende 5-, 1o- und 15-Jahresüberlebensergebnisse:

TNM	5-JÜR	1o-JÜR	15-JÜR
I	82 %	61 %	48 %
II	5o %	32 %	25 %
III	15 %	7 %	1 %

Obwohl die Herauszögerung der Fernmetastasierung durch eine Therapie in den Frühstadien naturgemäß am aussichtsreichsten ist, betonen LÖHR et.al., daß selbst im Stadium I in 73 % der Fälle im Laufe von 15 Jahren der Tod nachweisbar durch Metastasierung eingetreten ist. Das heißt, in ca. 75 % der Fälle kann die Krankheit langfristig nicht mit lokalen Maßnahmen wie Operation und/oder Bestrahlung beherrscht werden.

Dabei sind chirurgisches Vorgehen und Strahlentherapie annähernd gleichwertige Methoden. Beide können sich nicht addieren oder potenzieren, aber sinnvoll ergänzen.

Weder das erweiterte chirurgische (DAHL-IVERSEN und andere) noch das betont strahlentherapeutische Vorgehen (MC.WHIRTER und andere) haben die Hoffnung auf eine Senkung der Mortalitätsrate erfüllt. Wir stehen heute wie vor 3o Jahren vor dem Problem einer langfristigen Mortalität von ca. 75 % (Tab. 14 und 15).

In einer viel beachteten, prospektiven, nach dem Prinzip der alternierenden Reihe aufgebauten Studie, verglichen KAAE und JOHANSEN (83) die MC.WHIRTER'SCHE Methode mit der erweiterten radikalen Mastektomie nach DAHL-IVERSEN. In bezug auf die 5-Jahresüberlebensrate ergab sich kein Unterschied zwischen beiden Methoden (Tab. 16).

Die Kings Cambridge Studie+ vergleicht die radikale Mastektomie einschließlich postoperativer Bestrahlung mit der einfachen Mastektomie plus Bestrahlung. Bei 2o4 Patientinnen im klinischen Stadium II konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht festgestellt werden. Die Autoren beschreiben jedoch eine häufiger auftretende verzögerte Wundheilung bei den radikal mastektomierten Patientinnen, das Auftreten eines Armödems war in diesem Kollektiv doppelt so häufig.

RISSANEN berichtet über einen Therapievergleich bei 1oo8 Fällen von Mammakarzinom im Stadium I zwischen 1948 und 1961. Die Fälle entsprachen T1 NO MO und T2 NO MO. Alle Fälle wurden 5 Jahre, 689 Fälle 1o Jahre beobachtet. 415 Patientinnen wurden nach der Methode von MUSTAKALLIO behandelt:Excision des Tumors und konventionelle Röntgennachbestrahlung.

593 Patientinnen wurden radikal operiert, kombiniert mit einer prä- oder postoperativen Röntgenbestrahlung. In beiden Therapiegruppen wurden annähernd gleiche 5- bzw. 1o-Jahresüberlebensraten erreicht (Tab. 17). Andererseits entwickelte sich in 25,8 % der Fälle ein Rezidiv in der verbliebenen Brust. Diese Tatsache beleuchtet das Problem des multizentrischen Karzinoms. HULTBORN und TÖRNBERG (79) fanden in ihrem Material 7 % multizentrische Karzinome. RISSMANN empfiehlt daher, bei Tumorexcision nicht die konventionelle Röntgentherapie, sondern die Supervoltbestrahlung anzuschließen.

+ Zit. n. Sack in Med.Welt, 1976, Bd. 27, Heft 21, 1o39

IV. Die moderne Theorie und zukünftige Wege der Therapie des Mammakarzinoms

1. Immunologische Gesichtspunkte

Es ist heute eine allgemein anerkannte Tatsache, daß die Heilungsaussichten des Brustkrebses weniger von der angewandten Therapiemethode als von der biologischen Qualität (Wachstumsgeschwindigkeit, Neigung zur Metastasierung) des individuellen Tumors abhängen, OESER (115) spricht von der Determination der Heilungsaussichten jedes Mammakarzinoms in Abhängigkeit von dem Stadium der Ausbreitung, in dem es zur Therapie kommt. Die "Uhr im Ablauf des Tumorgeschehens" (OESER) kann weder durch Operation noch durch Bestrahlung zurückgedreht werden. Aus einem Stadium III wird durch keine Maßnahme mehr ein Stadium II.

Entscheidend ist der Zeitpunkt der hämatogenen Metastasierung. Sicher ist, daß diese lange stattfinden kann, bevor das Karzinom klinisch manifest wird. KROKOWSKI (89) untersuchte die Zusammenhänge zwischen lokalem Tumorwachstum und Metastasenhäufigkeit in Abhängigkeit von der Anzahl der Zellverdoppelungen. Abb. 3 zeigt den hypothetischen Wachstumsbeginn mit einer Krebszelle, die sich mit konstantem Rhythmus im Zahlenverhältnis der geometrischen Reihe 1 : 2 : 4 : 8 : 16 usw. verdoppeln soll. Der Darstellung liegen etwa 2800 Mammakarzinome aus großen Sektions- und Operationsstatistiken zugrunde. Eindeutig geht aus Abb. 3 hervor, daß der Beginn der diagnostischen Erkennbarkeit zeitlich weit hinter dem Auftreten von Metastasen liegt. Hier ist der Grund dafür zu suchen, daß nur ein kleiner Prozentsatz aller Brustkrebse definitiv geheilt werden kann. Unter dieser Voraussetzung besteht der Wert der Vernichtung von Tumorgewebe, sei es durch Operation oder Bestrahlung, lediglich darin, die klinisch sichtbaren Manifestationen der Krankheit zu beseitigen.

Weitestgehende Einigkeit der meisten Autoren besteht darüber, daß der Primärtumor - als Herd weiterer Metastasierung - operativ entfernt werden muß. Aber schon bei der Frage der Behandlung der regionären Lymphknoten gehen die Meinungen weit auseinander.

Nach modernen Theorien (2o, 1o, 12, 13, 14, 35, 36, 39, 8o, 96, 1o5, 1o6, 1o9, 133) wird das Mammakarzinom in seinen mit den bisherigen Mitteln klinisch nicht erfaßbaren Stadien durch eine immunologische Abwehr kontrolliert, die von den Lymphknoten ausgeht.

Nach BOND (16) haben die Lymphknoten zwei Funktionen:

1. als Produzenten von Antikörpern und
2. eine mechanische Funktion der Filtration von Karzinomzellen.

Diese zweite Funktion wurde von BOND in Birmingham an Melanoma studiert: Die Metastasen wachsen in den Sinusoiden der Lymphknoten und blockieren die zuführenden Lymphgefäße. Durch den ansteigenden intralymphatischen Druck wird der Weg zum nächst höheren Lymphknoten der Kette gebahnt und darüber hinaus werden lymphovenöse Anastomosen eröffnet (hämatogene Metastasierung). Das Befallensein der axillären Lymphknoten signalisiert demnach den Zusammenbruch der körpereigenen Abwehr. Daraus folgt: Sind die Lymphknoten nicht oder nur geringfügig befallen, greift man durch die Radikaloperation oder prophylaktische Bestrahlung in die körpereigene Immunabwehr ein. Aus Abb. 4 geht hervor, daß nach BOND die 5-Jahresüberlebensraten in Fällen ohne axilläre Beteiligung um so höher waren, je weniger bestrahlt wurde. Die Birmingham - breast - series (16) sowie 3ooo in der Zeit von 1961 - 1962 von BOND retrospektiv untersuchte Fälle zeigten, daß die Ausräumung der Axilla bei fehlendem klinischen oder histologischen Befall die Überlebensrate zumindest nicht verbessert. BOND empfiehlt daher, in diesen Fällenauf jede prophylaktische Behandlung (=Zerstörung) der Lymphknoten zu verzichten, auch auf die prophylaktische Bestrahlung.
Auch CRILE (24-34) wendet sich gegen die prophylaktische Vernichtung der regionären Lymphknoten. Theoretische Betrachtungen sowie tierexperimentelle Ergebnisse (MURPHY, LANDSTEINER und CHASE, GROSS, FOLEY, KLEIN, PREHN, MITCHISON, BILLINGHAM, BLACK) sowie die klinische Tatsache, daß erhaltene regionäre Lymphknoten in bestimmten Fällen die Fernmetastasierung hinauszögern oder sogar verhindern können, veranlaßten CRILE, die Rolle der regionären Lymphknoten näher zu untersuchen. Ausgangspunkt ist die Hypothese, daß das Karzinom ein spezifisches Antigen produziert, gegen das der Wirt Antikörper bildet. Es könnte sein, daß noch nicht oder eben gerade manifestierte Absiedelungen durch gegen das Antigen des Krebses sensibilisierte Lymphozyten vernichtet werden. Sensibilisierung der Lymphozyten gegen das Tumorantigen findet in den regionalen Lymphknoten statt, hauptsächlich in den axillären Lymphknoten. So ist es möglich, daß die regionalen Lymphknoten in bestimmten Fällen von lokalisiertem Krebs integraler Bestandteil der körpereigenen

Abwehr gegen Metastasen sind CRILE (27) implantierte einen homologen Tumor (S 180) in die linke Hinterpfote von Mäusen und wartete ab, bis der Tumor 1 groß war. Sodann bildete er zwei Therapiekollektive:

In Gruppe I wurde die linke Hinterpfote einfach amputiert, während in Gruppe II die poplitealen und inguinalen Lymphknoten mitentfernt - also radikal operiert - wurde.

Am 5. postoperativen Tage wurde der Tumor S180 in die rechte Hinterpfote implantiert. In der Gruppe I zeigten nur wenige der rechts eingebrachten Tumoren progressives Wachstum, wohingegen in der Gruppe II die Tumoren genau so wuchsen wie bei einer nicht immunisierten Kontrollgruppe III. Nach 12 Tagen zeigten sich in Gruppe I bei 33 %, in der Gruppe II bei 90 % und in Kontrollgruppe III bei 96 % große Tumoren an der rechten Hinterpfote. Der gleiche Effekt war bei Bestrahlungstherapie zu beobachten. In der Gruppe in der lediglich der Tumor bestrahlt worden war, zeigten sich in 27 % zwei Tage nach Implantation Tumoren an der rechten Hinterpfote. Wo die regionären Lymphknoten mitbestrahlt worden waren, zeigten sich in 71 % Tumoren an der rechten Hinterpfote im Vergleich zu 96 % in der Kontrollgruppe.
Diese Tierversuche bestätigten die Vermutung, daß dort, wo eine natürliche Resistenz gegen den Tumor gegeben ist, die regionalen Lymphknoten eine wesentliche Rolle spielen.
Weitere Tierversuche mit einem isologen Tumor - Sarkom A - bei Mäusen zeigten, daß bei früher Radikaloperation die Tendenz zur Fernmetastasierung größer ist als bei einfacher Mastektomie, der bei später auftretenden axillärem Befall die Radikaloperation folgte (verzögerte Radikaloperation).
Aus all diesen Überlegungen heraus bestreitet CRILE (28) die bisher geltende Maxime - je kleiner der Krebs, desto größer die Operation - und warnt davor, den Ort der immunologischen Resistenz - die regionalen Lymphknoten - operativ oder strahlentherapeutisch zu entfernen, sofern sie nicht von Krebs befallen sind.
1968 veröffentliche CRILE (29) die Ergebnisse aus der Cleveland Clinic zwischen 1955 und 1962. Die Fallzahlen waren zwar zu klein, um bindende, statistisch relevante Schlüsse daraus zu ziehen, aber immerhin zeigte ein Vergleich zwischen radikaler und einfacher Mastektomie im nachgewiesenen Stadium I (bei radikaler Mastektomie histologisch geprüft und bei einfacher Mastektomie bei fehlendem axillären Befall nach 5 Jahren angenommen) höhere

5-Jahresüberlebensraten des konvervativen Vorgehens ohne Bestrahlung. Der Autor stellt fest, daß die in der Cleveland Clinic in den fünfziger und sechziger Jahren eindeutig vorhandene Tendenz zu weniger eingreifenden Therapiemethoden weder die 5-Jahresüberlebensraten noch die Rezidivraten beeinflußt hat.

1971 veröffentlichte CRILE (31) die ersten Ergebnisse nach partieller Mastektomie. Von 465 Patientinnen in den Stadien I und II nach Manchester wurden 57 durch partielle Mastektomie behandelt ohne Ausräumung der Axilla oder prophylaktische, postoperative Bestrahlung. Im Vergleich zu einer zweiten Gruppe aus denselben Stadien, bei der die Therapie die einfache Mastektomie war, war erstere Methode nicht unterlegen. 5-Jahresüberlebensrate und Rezidivrate waren in beiden Gruppen gleich. Die partielle Mastektomie besteht in der Resektion eines oder zweier Quadranten der Brust. Nicht nur der Tumor, sondern zwei bis drei cm gesunden Gewebes rundherum, sowie die darüber liegende Haut, die darunter liegende Fascie und bei Notwendigkeit auch Teile der Muskulatur werden entfernt. Danach wird die Brust soweit als möglich wieder hergestellt. Der amerikanische Terminus "local excision" bzw. der englische "lumpectomy" tragen dieser Tatsache keineswegs Rechnung und sind daher verwirrend. Die Tatsache, daß viele Chirurgen mit der Biopsie plus insuffizienter Bestrahlung schlechte Erfahrungen gemacht haben, mag den Widerstand erklären, der in weiten Kreisen gegen die partielle Mastektomie besteht. Der Einwand der möglicherweise höheren Rezidivrate wird durch die Tatsache entkräftet, daß die Rezidivrate kaum einen Einfluß auf die Überlebensrate hat:

1. können lokale Rezidive durch Operation oder Bestrahlung gut beherrscht werden und
2. besteht in den Fällen, in denen das Rezidiv Ausdruck einer generellen Metastasierung ist, ohnehin keine Hoffnung auf Heilung.

Die Indikation für die partielle Mastektomie wird nach CRILE durch die Größe des Primärtumors und seine Lage beschränkt. Bei großen Primärtumoren ist es unmöglich, die Brust zu erhalten, ebenso wie bei Tumoren, die in der Nähe der Brustwarze liegen. Berücksichtigt man aber das Verhältnis der Größe des Primärtumors zur Überlebenschance, so werden Primärtumoren über 3 cm oft nicht geheilt, ebensowenig Tumoren, bei denen mehr als drei Lymphknoten mitbefallen sind. Tumoren bis zu 3 cm (bei großer Brust bis zu 4 cm) können durch partielle Mastektomie behandelt werden, ohne großes Rezidiv-

risiko, vorausgesetzt, das Karzinom ist nicht multizentrisch oder zu nahe an der Brustwarze gelegen.
Einer der großen Vorteile dieser Methode ist die Erhaltung der Brust, die von vielen, auch gerade jungen Frauen gewünscht wird. Der größte Vorteil besteht darin, daß ohne das psychische Trauma des drohenden Verlustes einer Brust möglicherweise mehr Frauen früher ihren Arzt aufsuchen.

2. Kritik der postoperativen, prophylaktischen Strahlentherapie

Kürzlich wurde eine multizentrische, englische Studie veröffentlicht (122), in der gezeigt werden konnte, daß die Bestrahlung nach Mastektomie lediglich die Lokalrezidivrate senkt, aber keinen Einfluß auf die Entwicklung von Fernmetastasen bzw. auf die Überlebensrate hat.
Unter tumorimmunologisch-tierexperimentellen, theoretischen sowie empirischen Gesichtspunkten wird heute nicht nur das radikale und supraradikale chirurgische Vorgehen kritisiert, sondern ebenfalls die prophylaktische, postoperative Bestrahlungstherapie in Frage gestellt.
PATERSON und RUSSEL (118) analysierten 1461 Fälle aus den Jahren 1949 - 1955. Etwa die Hälfte der Fälle wurde prophylaktisch postoperativ bestrahlt (Operation nach ROTTER und HALSTED), während die andere Hälfte erst bei nachgewiesenem Rezidiv einer Bestrahlung unterworfen wurde. Sinn der Analyse war, den Wert der Nachbestrahlung gegenüber der verzögerten postoperativen Bestrahlung abzugrenzen. Es ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven im Hinblick auf die Überlebensrate feststellen.
Die prophylaktische Nachbestrahlung kann zwar das Lokalrezidiv hintanhalten, jedoch besteht kein Nachteil hinsichtlich der Überlebensrate, wenn die Bestrahlung erst nach Auftreten eines Lokalrezidivs vorgenommen wird. Bei diesem Vorgehen stellte sich heraus, daß lediglich in einem Drittel der Fälle des nicht prophylaktisch bestrahlten Kollektivs später ein Lokalrezidiv auftrat, also eine verzögerte Bestrahlung notwendig wurde. Zwei Drittel der Patientinnen dieses Kollektivs konnte der Stress der Bestrahlung überhaupt erspart werden!
Die Bestrahlungstherapie ist also - wie die Chirurgie - eine lokale Maßnahme. Keinen Vorteil kann man von ihr erwarten, wenn das Mammakarzinom die lokalen Stadien bereits überschritten hat. Nach GALASKO (55) finden sich in den Stadien I und II bis zu 2o % Fernmetastasen. ZIPPEL und CITOLER (145) fanden in T1-Stadien in 39 % Lymphknotenmetastasen und in 23,6 % multizentrische Karzinome. Aufgrund dieser Befunde vertreten die Autoren die Ansicht, daß das Wachstum des Mammakarzinoms in T1-Stadien nur in 48,4 % als

örtlich begrenzt anzusehen ist. Auch HUHN (78) wies in T-Stadien (Tumoren kleiner als 2 cm) Lymphknotenmetastasen in zwei Drittel der Fälle nach. Frauen, bei denen es sich tatsächlich noch um ein lokales Stadium handelt, und bei denen der Tumor bereits chirurgisch vollständig ausgeräumt werden konnte, haben keinen zusätzlichen Vorteil von der Strahlentherapie zu erwarten. Von Wert scheint die Strahlentherapie lediglich in den Fällen zu sein, in denen die Operation nicht alles Tumorgewebe entfernen konnte. In diesen Fällen wird das restliche Tumorgewebe durch die Bestrahlung vernichtet und so eventuell eine Fernmetastasierung verhindert. COLE (23) veröffentlichte 7-Jahresergebnisse von 1461 Patientinnen aus den Jahren 1948 - 1955. Alle Patientinnen wurden nach ROTTER und HALSTED operiert. Gruppe A (7o9 Frauen) wurde sofort nach der Operation und Gruppe B (752 Frauen) erst nach Auftreten von Rezidiven oder Fernmetastasen bestrahlt. Keiner der angelegten Parameter (Lokalrezidivrate, Überlebensrate, Fernmetastasierung) ergab einen eindeutigen Hinweis zugunsten der prophylaktischen Bestrahlung.

EASSON (44) stellte in der sogenannten Manchester-Serie fest, (1461 Fälle) daß von den nicht bestrahlten, lediglich radikal operierten Fällen des Stadium I und II zwei Drittel nach 1o Jahren an Fernmetastasen gestorben waren, ohne vorher ein Lokalrezidiv gehabt zu haben. In der Gruppe der bestrahlten Fälle war der Prozentsatz der Todesfälle durch Fernmetastasierung ohne vorangehendes Lokalrezidiv noch höher.

Die Nachbestrahlung konnte also die Ergebnisse nach Radikaloperation im Stadium I und II nicht verbessern.

Von FISHER et. al (47) wurde 1961 eine Studie zur Feststellung des Wertes der postoperativen Bestrahlung begonnen. 11o3 Patientinnen wurden drei Kollektiven zugeordnet:

47o Patientinnen wurden nach HALSTED'SCHER Operation prophylaktisch nachbestrahlt.

316 Patientinnen erhielten postoperativ TSPA (Triäthylenätiophosphoramid) und

317 ein Plazebo.

Ausbreitungsgrad der Krankheit und Überlebensraten wurden 3, 4 und 5 Jahre postoperativ bestimmt. Zu keinem Zeitpunkt fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Kollektiven. IM Gegenteil: Die Fernmetastasierung innerhalb von 5 Jahren betrug im nachbestrahlten Kollektiv 4o %, in

den Vergleichskollektiven nur 32,2 %. Demnach besteht in der postoperativen Bestrahlung kein sichtbarer Vorteil (Tab. 18).
Andere Autoren fanden ebenfalls keinen Vorteil in der postoperativen Bestrahlungstherapie (21, 22, 6o, 125, 138).
Noch weiter in dieser Richtung gehen DAO und HSIA (38), die sogar einen schädigenden Effekt der Kombination von Operation und Bestrahlung in Erwägung ziehen. Sie analysierten 176 Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium II mit histologisch nachgewiesenem axillären Befall. Es wurde entweder nur chirurgisch, oder kombiniert chirurgisch-radiologisch therapiert. Lungenmetastasen traten häufiger in dem bestrahlten Kollektiv auf, was die Autoren in den Zusammenhang mit einer Schädigung der körpereigenen Immunabwehr stellen. Lokalrezidiv waren in dem nachbestrahlten Kollektiv geringfügig seltener. Die Ergebnisse zeigen

1. daß bei histologisch nachgewiesenem Befall der Axilla beide Therapiemethoden aussichtslos sind und
2. daß die Nachbestrahlung weder die Lokalrezidivrate noch die Fernmetastasierung wesentlich beeinflußt.

Die Berechtigung zum Einsatz der Kombinationstherapie erscheint daher zweifelhaft.

3. Die Adjuvante Chemotherapie

Aus den bisherigen Ausführungen ist klar geworden, daß die frühzeitige, klinisch okkulte Generalisation des Mammakarzinoms therapeutisch das größte, bisher ungelöste Problem darstellt. Es ist offensichtlich, daß lokale Maßnahmen allein hier nicht weiterführen, sondern daß es dazu einer Systemtherapie bedarf.
Die Adjuvante Chemotherapie stellt den Versuch dar, nach initialer Operation und/oder Strahlentherapie okkulte Metastasen zu eliminieren. Da es sich um die Vernichtung klinisch nicht faßbarer Metastasen bzw. um die Verhinderung der Dissemination handelt, wird auch von prophylaktischer Chemotherapie gesprochen. Es handelt sich jedoch um eine gezielte Fortentwicklung der prophylaktischen Chemotherapie, da sie im nachgewiesenen Stadium I nicht angewendet wird. Vielmehr ist sie dem lokal noch begrenzten Stadium II vorbehalten, in dem die Gefahr der okkulten Metastasierung nachgewiesenermaßen besonders

hoch ist. Durch neue Ergebnisse in der experimentellen Krebsforschung (13o, 131) sind allgemeine Voraussetzungen für ein optimales Chemotherapieregime mit Aussicht auf Eliminierung aller neoplastischen Zellen geschaffen worden.

Die Prüfung der Adjuvanten Chemotherapie in klinischen, prospektiv randomisierten Studien steckt noch in den Anfängen. Jedoch sind die vorläufigen Ergebnisse durchaus ermutigend.
FISHER et al. (5o) berichten in einer solchen Studie über 211 Frauen mit histologisch nachgewiesenem Lymphknotenbefall (St.II). Alle Patientinnen wurden einfach mastektomiert ohne Nachbestrahlung. 1o3 Patientinnen erhielten postoperativ intermittierend 5 Tage lang 0,15 mg/kg/Tag Alkeran alle 6 Wochen.1o8 Patientinnen erhielten stattdessen ein Plazebo. Im ersten Kollektiv betrug die Rezidivrate 9,7 %, im letzteren 22 %. Statistisch hochsignifikant war der Unterschied bei Frauen vor der Menopause (Rezidivquoten 3 % bzw. 3o %!).
Die hochsignifikante Differenz zwischen der Rezidivneigung beider Kollektive bei jüngeren Frauen veranlaßte die Autoren inzwischen dazu, die Plazebomedikation aufzugeben. Dieser Teil der Studie wurde abgeschlossen.
Noch kann aus diesen Ergebnissen keine Aussage über die langfristigen Überlebensraten gemacht werden. Ob die Adjuvante Chemotherapie ein Mittel darstellt, die Mortalität des Mammakarzinoms zu senken, muß die Zukunft erweisen.

BONADONNA et. al. (15) berichten in einer ebenfalls prospektiv randomisierten Studie über den Erfolg bei postoperativer cytostatischer Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil (CMF). 386 Patientinnen mit primärem Brustkrebs im Stadium II wurden radikal operiert. Die CMF-Applikation bei 2o7 Patientinnen bestand in zyklischer Gabe von

1oo mg C/m^2/oral vom 1. - 14. postoperativen Tag
4o mg M/m^2/ i.v. am 1. und 8. postoperativen Tag
6oo mg F/m^2/ i.v. am 1. und 8. postoperativen Tag

beginnend zwischen zwei und vier Wochen nach der Radikaloperation. Danach wurde zwei Wochen lang Pause gemacht.
Nach 27 Monaten betrug die Rezidivquote im CMF-Kollektiv 5,3 % und im Plazebokollektiv 24 %.
Auch bei diesen, mit FISHER übereinstimmenden Ergebnissen muß erst noch der Langzeiterfolg abgewartet werden.

Aus diesen ersten - wenn auch vielversprechenden - Ergebnissen kann heute noch kein allgemeingültiges Chemotherapieregime für das Stadium II abgeleitet werden. Die meisten Autoren setzen die Chemotherapie nach wie vor nur in den disseminierten Stadien des Mammakarzinoms als palliative Maßnahme ein. Jedoch wird in absehbarer Zeit die Adjuvante Chemotherapie im primären Behandlungsplan des Mammakarzinoms, insbesondere in den operablen Fällen mit histologisch nachgewiesenem Lymphknotenbefall (regionäre Metastasierung), einen Platz finden.

V. Heutige Therapie des Mammakarzinoms in seinen verschiedenen Stadien

Stadium I : Radikale Mastektomie ohne Strahlentherapie

oder

Konservative Mastektomie mit Bestrahlung der regionären Lymphknoten

oder

Tumorektomie mit Bestrahlung der Thoraxwand und der regionären Lymphknoten.

Stadium II : Radikale Mastektomie mit Bestrahlung der supraklavikulären und der mediastinalen Lymphknoten

oder

Konservative Mastektomie mit Ausräumung der vergrößerten Lymphknoten sowie Bestrahlung der Thoraxwand und der regionären Lymphknoten.

Zukünftig möglicherweise

Einfache oder Radikale Mastektomie mit adjuvanter Chemotherapie

Stadium III : Einfache Mastektomie mit prä- oder postoperativer Strahlentherapie. In N3-Fällen auch Hormon- bzw. Chemotherapie.

Stadium IV : Ablative Hormontherapie

Additive Hormontherapie

Zytostatische Chemotherapie

VI. Zusammenfassung:

Ausgehend von den Anfängen der Brustkrebstherapie wurde deren Entwicklung bis zur Gegenwart verfolgt.
Es wurde festgestellt, daß die Mortalitätsrate zwischen 75 % und 7o % stagniert und daß die Voraussetzung ihrer Senkung eine adäquate prä- und postoperative Klassifizierung ist. Chirurgie und Strahlentherapie stellen je nach Lage des individuellen Falles gleichwertige Methoden dar. Das Bemühen, die prinzipielle Überlegenheit einer der beiden Methoden zu beweisen, sollte endgültig der Vergangenheit angehören.
Von lokalen Maßnahmen allein ist kein weiterer Fortschritt zu erwarten. Vielmehr liegt die Zukunft der Brustkrebsbekämpfung auf tumorimmunologischem und chemotherapeutischem Gebiet, d.h. im Bereich der rechtzeitigen Systemtherapie.

VII. Tabellen und Abbildungen

Tab. 1: Rückgang der Lokalrezidivrate zwischen 1865 und 19o5 nach verschiedenen Autoren. Zit. aus Handbuch der Praktischen Chirurgie, 5. Auflage, 1924.

Zeitraum	Rezidivrate in %	Autoren
1865 - 1875	76	Billroth, Henry, Volkmann
1875 - 1885	72	Küster, König, Gussenbauer, Czerny, Lücke, v.Bergmann
1885 - 1895	45,5	Banks, Butlin, Dalgreen, Homer-Gage
1895 - 19o5	29	Halsted, Ochsner, Joers, Rotter

Tab. 2: Zunahme der 3-jährigen Rezidivfreiheit nach Einführung der Radikaloperation nach HALSTED. Zit. aus Handbuch der Praktischen Chirurgie, 5. Auflage, 1924

Zeitraum	Rezidivrate in %	Autoren
1865 - 1875	9,4	Billroth, Oldekop, Henry Volkmann
1875 - 1885	1o	Küster, König, Gussenbauer Czerny, Lücke, v.Bergmann
1885 - 1895	34,8	Horner, Bull, Watson, Cheyne, Schmidt, Cabot, Bramann, Shaw, Nylande, Schede, Beneth May, Helferich, Jones und Platt, Carle, Rotter, Mikulicz, Banks, Williams, Homer-Gage, Le Dentu Steinthal, Halsted, Jacobson, Oliver
1895 - 19o5	46,5	Watson, Cheyne, Schmidt, Rotter, Jacobsen, Oliver

Tab. 3: Die 3-Jahresüberlebensrate in internationalen Statistiken nach Radikaloperation. DIETRICH und FRANGENHEIM, Zit. nach LUHMANN, 1927

n	Staaten	Autoren	3-JÜR in %
7851	11	7o	41,2
1246	Deutsch-land	1o	31,8

Tab. 4: Der Effekt der Röntgennachbestrahlung auf die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten. Zit. n. NEHER in BRUNS' Beiträge zur Klin.Chir. 192o, Bd. II

Operationsmethode	Zahl der Fälle (n)	3-JÜR in %	5-JÜR in %
Radikaloperation ohne Nachbestrah-lung	13o	38,5	27,7
Nachbestrahlung mit ungenügenden Rönt-gendosen	144	3o,5	2o,3
hochdosierte Röntgennachbestrah-lung	72	41 %Rezi-dive im 1. Jahr!	

Tab. 5: 5-Jahresüberlebensrate bzw. 5-Jahres-Rezidivfreiheit beim Mammakarzinom nach verschiedenen Behandlungsmethoden. Zit. n HINTZE 1932

Autor	Berichtszeit	Lebend %	Rez.frei %	Behandlungsmethodik
Hintze (Berlin)	1921 - 1927	54,9	5o,4	Proph. bestrahlt
Pfahler u. Parry (Philadelphia)	19oo - 1925	47,3		Proph. bestrahlt
Buchholz (Magdeb.)	19o6 - 1924		45,2	Proph. bestrahlt
Anschütz u. Siemens (Kiel)+	1912 - 1922	44,4		Proph. bestrahlt
Westermark (Stockholm)	1921 - 1923	4o,8	33,3	Proph. bestrahlt
Billich (Rostock)	1914 - 1925	39,6		Proph. bestrahlt
Harrington+ (Mayo-Klinik)	191o - 1923	38,3		Nur operiert
Harrington+ (Mayo-Klinik)	191o - 1923	38,o		Proph. bestrahlt
Leeds-Hospital (London)	191o - 1913 1919 - 1921	35,7		Nur operiert
Wintz (Erlangen)	bis 1924		35,3	Region bestrahlt, später Haupttumor exstirpiert
Anschütz u. Hellmann (Kiel)	19o8 - 1912	35,3		Nur operiert
Himmelmann u. Lehmann (Bonn)	19o8 - 1928	34,6		Nur operiert
Hintze (Biersche Klinik)	1921 - 1927	32,2		2/5 nur operiert 3/5 rezidiv bestr.

Tab. 5: 5-Jahresüberlebensrate bzw. 5-Jahres-Rezidivfreiheit beim Mammakarzinom nach verschiedenen Behandlungsmethoden. Zit. n. HINTZE 1932

Autor	Berichtszeit	Lebend %	Rez.frei %	Behandlungsmethodik
Lindenberg (Rostock)	1901 - 1910	31,4	28,0	Nur operiert
Deelmann (Holland)	bis 1914	30,6		Nur operiert
Soiland+ (Los Angeles)	bis 1920		30,4	Proph. bestrahlt
Portmann (Cleveland-Ohio)	bis 1924	29,1	23,1	Nur operiert
Neher u. Jüngling (Tübingen)	1910 - 1912	28,4	27,7	Nur operiert
Hoffmann (Heidelberg)	1898 - 1917		27,2	Nur operiert
Halsted (Baltimore)	bis 1902	24,0		Nur operiert
White, W.C. (N.Y.)	bis 1922		22,9	Proph. bestrahlt
Enderlen-Fischer (Heidelberg)	1917 - 1926	22,4		Nur operiert
Buchholz (Magdeburg)	1906 - 1924		22,3	Nur operiert
Greenough (Bost.M.) Simmons u.Barney	1894 - 1903	20,9		Nur operiert
Jüngling (Tübingen)	1913 - 1919		20,3	Proph. bestrahlt

Tab. 5: 5-Jahresüberlebensrate bzw. 5-Jahres-Rezidivfreiheit beim Mammakarzinom nach verschiedenen Behandlungsmethoden, Zit. n HINTZE 1932

Autor	Berichtszeit	Lebend %	Rez.frei %	Behandlungsmethodik
Brattström (Lund)	1898 - 1915		19,9	Nur operiert
Pikkarainen (Finnland)	19o5 - 1925		17,6	Nur operiert
Meier (Arau)	1898 - 192o		13,3	Nur operiert

+ Die Verschollenen sind abgezogen

Tab. 6: Überlebenszeiten beim Mammakarzinom in verschiedenen Zeitperioden. Zit. n KAMMER und BRUNNER, Schweiz. med. Wschr. 1o2, Nr. 45 1972

Autor	Methode	Zeitraum	% mit pos. Ly.-Kn.	% 5 J.+ überlebend	% 1o J.+ überlebend
Berkson et. al.	Halsted	191o - 1924	67	4o	28
		1925 - 1934	66	49	35
		1935 - 1944	57	59	43
		1945 - 1949	51	61	46
		195o - 1954	48	65	-
Taylor	Halsted+	191o - 1923	41	32	-
	selten	1924 - 1932	35	4o	-
	Nachbestrahlung	1933 - 194o	29	51	-
Haagensen	Halsted+	1915 - 1924	?	27-29	-
	selten	1925 - 1934	?	33-47	-
	Nachbestrahlung	1935 - 1942	?	47-54	-
Mc.Whirter	einfache	1941 - 1947	6o	58	39
	Mastektomie u. Nachbestrahlung	1941 - 1953	46	62	46
Bloom	unbehandelt	18o3 - 1933	1oo	18	-
McKay u.Sellers	unbehandelt	1938 - 1956	1oo	35	-

+ auf ganzes Krankengut bezogen

Tab. 7: Weltergebnisse der Brustkrebstherapie Zit. n BENNINGHOFF und TSIEN, Brit. J.Radiol. 32, 1959

Autor und Zeitraum	Ort	Zahl d. Fälle	% frühe Fälle	% 5 J. überlebend	Klassifikation nach
Haagensen (1935-42)	Presbyterian (N.Y.C.)	668	78	48	n.Haagensen
Mc.Whirter (1941-47)	Royal Infirmary (Edinburgh	1882	56	42	Manchester
Paterson (194o-44)	Christie,Manch.	1675	53	29	Manchester
Smithers (1937-44)	London, Royal Cancer	1o93	57	35	Manchester
Taylor (1936-42)	M.G.H. Boston	43o	1oo	56+	n.Haagensen
Prudente (1939-45)	San Paulo (Brazil)	64	1oo	57+	n.Haagensen
Richards (1933-43)	Toronto (Gen.)	1o56	7o	42	Richards
Robbins (1924-49)	Temple (Phila.)	317	3o	25	Portmann
Watson (1944-49)	Saskatoon (Can.)	629	76	48	Manchester

Tab. 7: Weltergebnisse der Brustkrebstherapie Zit. n BENNINGHOFF und TSIEN, Brit. J.Radiol. 32, 1959

Autor und Zeitraum	Ort	Zahl d. Fälle	% frühe Fälle	% 5 J. überlebend	Klassifikation nach
Bryant (1936-47)	Ann.Arbor (Mich.)	742	59	4o	n.Haagensen
Harrington (191o-42(	Mayo Clinic	9649	85'	53+	Scandinavian
Nohrman (1936-41)	Radiumhemmet Stockholm	1o42	67'	4o	Scandinavian
Kaae (1931-44)	Radium Centre Kopenhagen	1412	65'	38	Scandinavian
Adair (1935-42)	Memorial, N.Y.	3836	56'	35++	
Engelstad (1932-42)	Norwegian Radium (Oslo)	1384	56	4o	Scandinavian

+Selektiertes Kollektiv: Nur operierte Fälle einbezogen

++Die veröffentlichten Daten wurden im Hinblick auf alle (auch die unbehandelten) Fälle korrigiert. Alle Todesfälle wurden dem Brustkrebs zugerechnet

'Nach bestimmten Gesichtspunkten korrigierte Werte

Tab. 8: 5-Jahresergebnisse der erweiterten radikalen Mastektomie im klinischen Stadium I

URBAN, A., JAMA, March 6, 1967, Vol. 199, No. 1o

axillärer Befall klinisch	pathologisch	Zahl d. Pat.	Mammaria-lymphkn.+	5-Jahresergebnisse lebend	keine Krankheitszeichen	Lokalrez.-rate
neg.	neg.	176 = 74,5%	23 = 13 %	148 - 84%	132 = 75 %	2 = 1 %
neg.	pos.	6o = 25,5%	25 = 4o %	43 = 72 %	37 = 62 %	3 = 5 %
total		236 =1oo %	48 = 2o %	191 = 81 %	169 = 72 %	5 = 2 %
				1o-Jahresergebnisse		
neg.	neg.	87 = 72,5%	8 = 1o %	55 = 63 %	52 = 6o %	O %
neg.	pos.	33 = 27,5%	16 = 47 %	2o = 6o %	18 = 54,5%	2 - 6 %
total		12o =1oo %	24 = 2o %	75 = 63 %	7o = 6o %	2 - 6 %

+= positiv

Tab. 9: 5-Jahresüberlebensrate der Serien I und II nach DAHL-IVERSEN und TOBIASSEN, Ann.Surg. 157, 1963

	CCC	Zahl der Patientinnen	5 Jahre überlebend	% 5 Jahre überlebend
Serie I	A	4o	22	55
	B	8	4	5o
	C	6	4	66
	D	5	o	o
	total	59	3o	51
Serie II	A	277	213	77
	B	61	29	48
	C	2o	1o	5o
	D	8	3	37
	total	366	255	70

CC = Columbia Clinical Classification

Tab. 1o: 5-Jahresergebnisse aus den Jahren 1941 - 1947

1o-Jahresergebnisse aus den Jahren 1941 - 1942

MC.WHIRTER, Brit. J. Radiol., 1955, 28

Krankheitsstadium	5-Jahresüberlebensrate			1o-Jahresüberlebensrate		
	Total	Zahl lebend	% lebend	total	Zahl lebend	% lebend
Operable Fälle	1o63	612	58	254	99	39
Lokal fortgeschrittene Fälle	546	162	3o	157	23	15
Fernmetastasen nachgewiesen	273	12	4	69	O	O
insgesamt	1882	786	42	480	122	25

Tab. 11: Einteilung aller zwischen 1941 und 1947 behandelten Fälle von Brustkrebs in verschiedene Therapiegruppen je nach Ausbreitungsstadium.
MC.WHIRTER, Brit. J. Radiol., 1955, 28

<table>
<tr><td colspan="3">Operable Fälle</td><td>Lokal fortgeschrittene Fälle</td><td>Fernmetastasen</td></tr>
<tr><td colspan="3">56 %</td><td>29 %</td><td>15 %</td></tr>
<tr><td>axilläre Lymphknoten histologisch negativ</td><td colspan="2">axilläre Lymphknoten histologisch positiv</td><td rowspan="4"></td><td rowspan="4"></td></tr>
<tr><td>40 % d.operablen Fälle
22 % aller Fälle</td><td colspan="2">60 % d. operablen Fälle
34 % aller Fälle</td></tr>
<tr><td></td><td>nur Axilla befallen</td><td>supraclaviculäre oder Mamm.int. Lymphknoten befallen</td></tr>
<tr><td></td><td>14 %</td><td>20 %</td></tr>
<tr><td>Einfache Mastektomie ebenso effektiv wie Radikale Mastektomie</td><td>Beide Methoden theoretisch möglich</td><td>Radikale Mastektomie kommt nicht in Frage</td><td colspan="2">Radikale Mastektomie kommt nicht in Frage</td></tr>
</table>

Tab. 12: Vergleich zwischen Radikaler Mastektomie und Einfacher Mastektomie plus Nachbestrahlung in bezug auf die Breite der Anwendbarkeit beider Methoden.
MC.WHIRTER, Brit. J. Radiol., 1955, 28

100 %	22 %	axilläre Lymphknoten nicht befallen	Grenzen der Radikalen Mastektomie	Grenzen der Einfachen Mastektomie plus Nachbestrahlung
	14 %	nur axill. Lymphknoten befallen	36 % aller Fälle	
	20 %	axilläre, supraklavikuläre und Mamm. int. Lymphknoten befallen		85 % der Fälle
	29 %	lokal fortgeschrittene Fälle		
	15 %	Fernmetastasen		

Tab. 13: WISE et. al., Überlebensraten bei zwei verschiedenen Therapiemethoden im statistischen Vergleich Ann.Surg. 174, 1971

Stadium	5-Jahresüberlebensrate		1o-Jahresüberlebensrate	
	lokale Excision	radikale Mastektomie	lokale Excision	radikale Mastektomie
1. Statistik nach BERKSON-GAGE				
I	95 %	8o %	62 %	73 %
II	71 %	71 %	53 %	55 %
2. Statistik nach BOAG - SAMPFORD - WETTE				
I	96 %	81 %	68 %	69 %
II	74 %	7o %	53 %	59 %
3. Geschätzte endgültige Überlebensraten nach BOAG-SAMPFORD-WETTE				
I	62 %	55 %		
II	4o %	47 %		

Tab. 14: Ergebnisse der verschiedenen Behandlungsmethoden : Ausräumung der Axilla obligatorisch, Übergewicht der chirurgischen Therapie. Zit. n. SACK, Med. Welt, 1976, Bd. 27, Heft 21

Autor	Operations-methode	Bestrah-lung	Fahll-zahl	Stadium I 5J.%	10J.%	Stadium II 5J.%	10J.%
Handley, 1969	Konservative Mastektomie	nein	143	75	61	57	25
Butcher, 1969	Radikale Mastektomie	15 %	425	76	56	48	3o
Haagensen, 1969	Radikale Mastektomie	5 %	344	85	7o	59	4o
Dahl-Iversen 1969	Superradikale Mastektomie	nein	417	78	59	46	21
Williams-Stone 1969	Konservative Mastektomie	ja	125	72	59	6o	46

Tab. 15: Ergebnisse der verschiedenen Behandlungsmethoden : Keine Ausräumung der Axilla, Übergewicht der Strahlentherapie. Zit. n. SACK, Med.Welt, 1976, Bd. 27, Heft 21

Autor	Operations-methode	Bestrah-lung	Fall-zahl	Stadium I 5J.%	10J.%	Stadium II 5J.%	10J.%
Mc. Whirter 1970	Einfache Mast-ektomie	250 kV	600	72	54		
Kaae, 1969	Einfache Mast-ektomie	250 kV	187	70	50	50	32
Wise, 1971	Tumorektomie	ja	96	95	62	80	53
Mustakallio 1954	Tumorektomie	ja	127		72		
Amalric, 1972	Tumorektomie	^{137}Cs	38	97			
Sarrazin,1971	Probeexcision	^{60}Co	73	70			
Birkner, 1957	Probeexcision	125 kV	110	63			

Tab. 16: Vergleich zweier Therapiemethoden (MC.WHIRTER und DAHL-IVERSEN)
KAAE und JOHANSEN, Amer. J. Roentgenol., 87, 1962

		3-Jahresergebnisse			5-Jahresergebnisse		
		Zahl der Fälle	% Überlebensrate	% rezidivfrei	Zahl der Fälle	% Überlebensrate	% rezidivfrei
Alle Fälle	A	295	67	55	182	54	44
	B	296	66	49	182	55	38
Operable Fälle	A	259	73	62	16o	61	5o
	B	24o	75	59	146	64	46
Klinisches Stadium I	A	147	82	73	95	71	62
	B	142	85	7o	83	76	57
Alle operablen minus Stadium I Fälle	A	112	63	46	65	46	32
	B	98	61	42	63	48	32

A = Methode nach MC. WHIRTER

B = Methode nach DAHL-IVERSEN

Tab. 17: Vergleich zweier Therapiemethoden in bezug auf die 5- bzw. 1o-Jahresüberlebensraten
RISSANEN, Brit. J. Radiol., 42, 1969

Angewandthe Methode	Zahl der Fälle	% 5 Jahre überlebend	% 1o Jahre überlebend
Lokale Excision und postoperative Bestrahlung	415	79	71
Radikale Mastektomie und prä- oder postoperative Radiotherapie	593	82	71,5

Tab. 18: Ergebnisse des National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP)
FISHER et. al., Ann. Surg. 172, 197o

	rezidivfrei nach 5 Jahren	5-Jahres-Überlebensrate	Lokalrezidiv als 1. Zeichen der weiterbestehenden Krankheit	Lokalrezidivquote nach 5 Jahren	Fernmetastasen nach 5 Jahren
Gesamtkollektiv	5o,6 %	56 %			
47o postoperative bestrahlte Fälle	5o,2 %	62 %	o,6 %	7,8 %	4o,o %
316 postoperativ mit TSPA behandelte Fälle			8,5 %	5,9 %	32,2 %
317 Plazebo Fälle			3,4 %	15,4 %	32,2 %

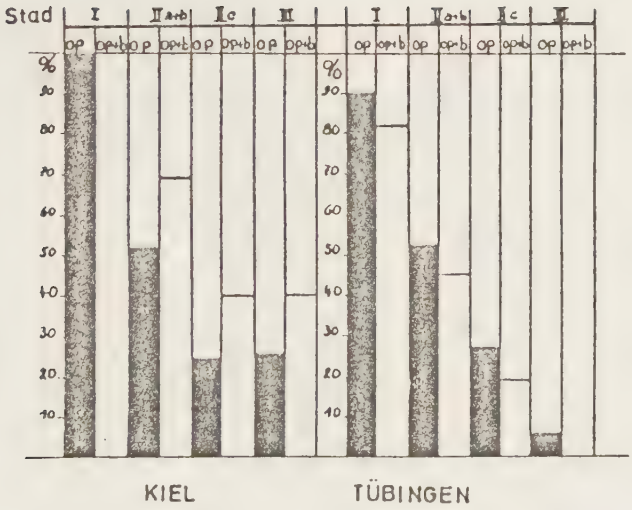


Abb. 1: Prozent 3- und 5-Jahresüberlebensraten der nur operierten bzw. operierten und nachbestrahlten Fälle. Vergleich zwischen den Universitäten Kiel und Tübingen (s. Text)
Nach JÜNGLING (81)
Schwarz. Operierte Fälle
Weiß: Operierte und nachbestrahlte Fälle

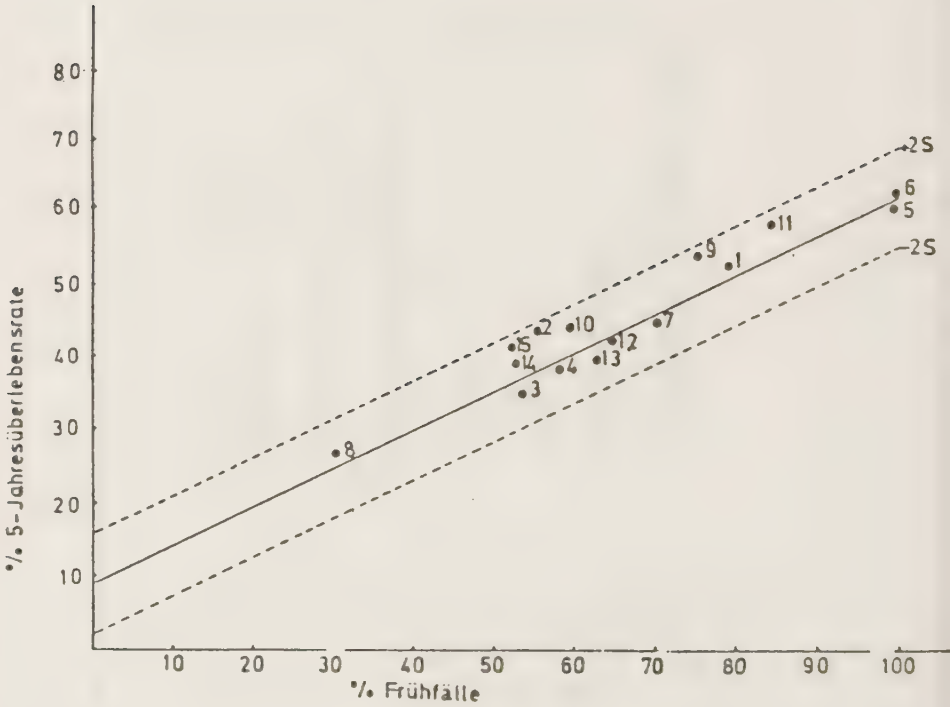
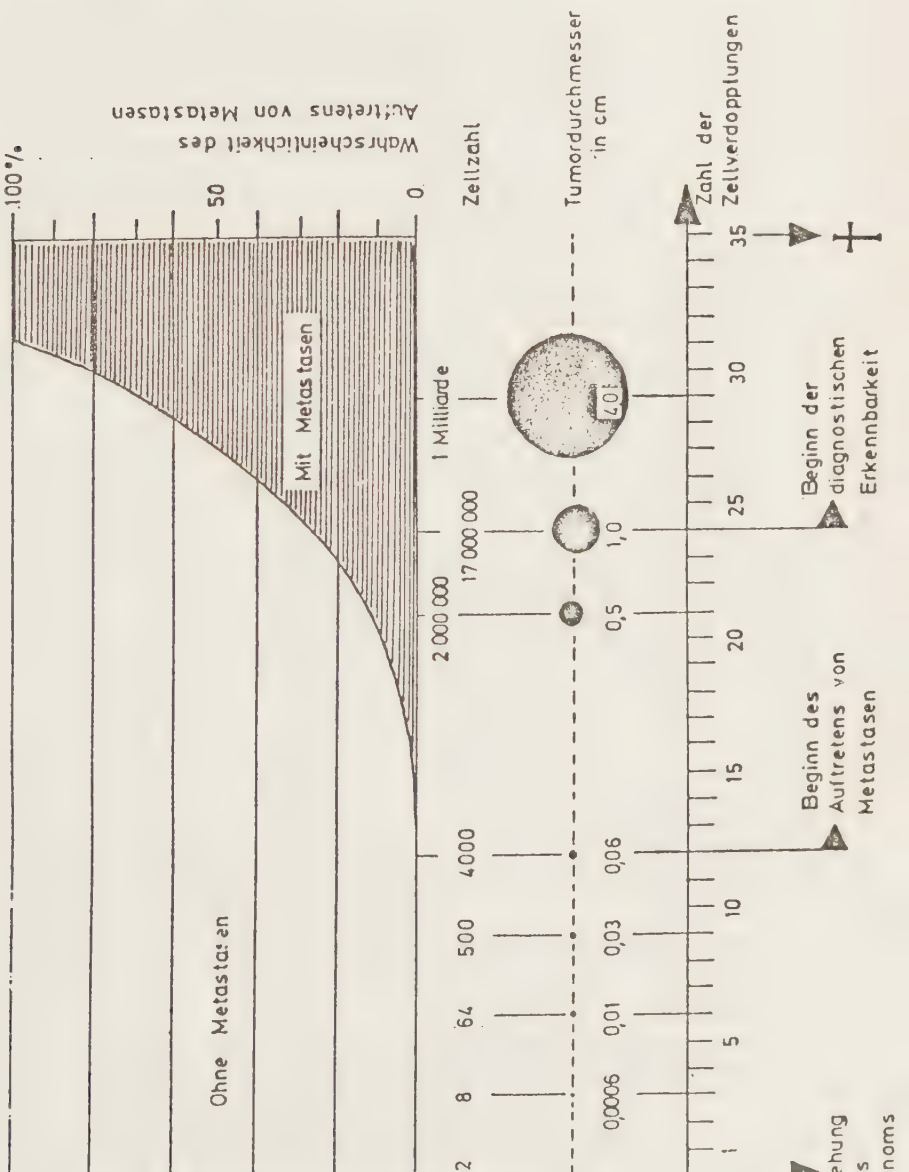


Abb.2: Die 5-Jahresüberlebensrate in Abhängigkeit von dem Prozentsatz an Frühfällen (s. Text)
BENNINGHOFF und TSIEN (9)

Abb.3: Lokales Tumorwachstum (Mitte) und Metastasenhäufigkeit (oben) in Abhängigkeit von der Anzahl der Zellverdoppelungen (s.Text)
Nach KROKOWSKI (89)



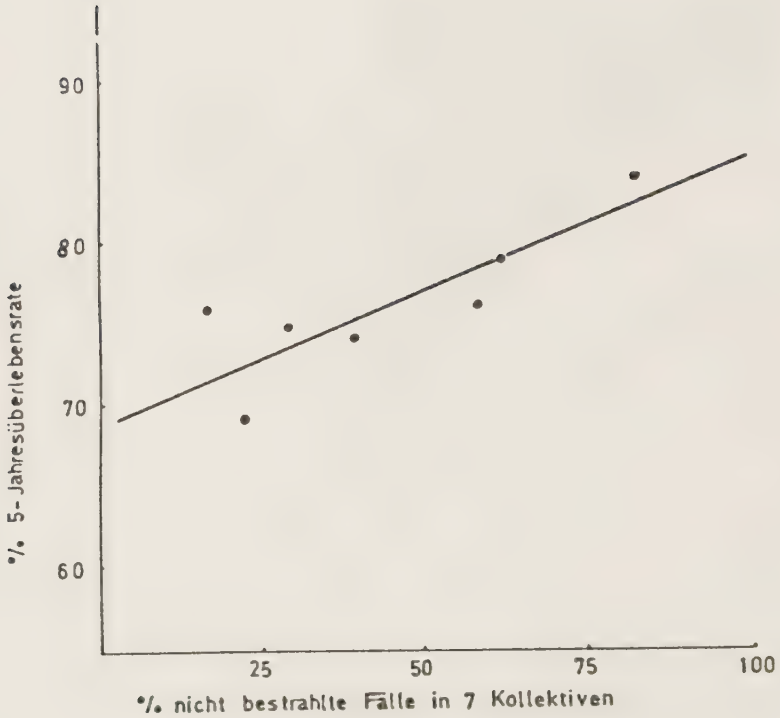


Abb. 4: Mammakarzinom Stadium I (ohne Lymphknotenbefall) Überlebensrate in Abhängigkeit vom Prozentsatz nicht bestrahlter Fälle. Die Punkte repräsentieren sieben Zentren mit unterschiedlichen Therapiemethoden im Stadium I (s. Text) BOND (53)

VIII. Literaturverzeichnis

1. Ackerknecht, E. — Kurze Geschichte der Medizin
2. deutsche Auflage, F. Enke Verlag
Stuttgart,(1975)

2. Adair, F. E. — The Role of Surgery and Irradiation in Cancer of the Breast
J.A.M.A. 121, 553,(1943)

3. Andreassen, M. und Dahl-Iversen, E. — Journ. Inter.Chir. 27, ix, 1949
Zit. n. Mc. Whirter, R.: Brit.J.Radiol. 28, 128,(1955)

4. v. Angerer — Chirurgie der Brustdrüsen in: Handbuch der Prakt. Chir., II. Band Bruns, Garré, Küttner,(1913)
Verlag F. Enke, Stuttgart

5. Anton, C. C. — Taschenbuch der bewährtesten Heilformeln für Frauen- und Kinderkrankheiten
Verlag von Im. Tr. Wöller, Leipzig,(1852)

6. Atkins, H., Hayward, J.L., Klugman, D.J., Wayte, A. B. — Treatment of Early Breast Cancer:
A Report after Ten Years of a Clinical Trial
Brit. Med. J. 2, 423,(1972)

7. Auchincloss — Zit. n. Urban in JAMA 199, No. 1o, 742 (1967)

8. Baclesse, F. — La roentgenthérapy seule dans le traitement des cancers du sein
Acta. Unio. Internat. Cancr., Brux. 8, 129-135 (1952)

9. Benninghoff, D. und Tsien, K.C. — Treatment and Survival in Breast Cancer:
A Review of Results
Brit. J. Radiol. 32 45o (1959)

1o. Berg, J.W. — Cancer 12, 714 (1959) Zit. n. Kammer undBrunner Schweiz. med. Wschr. 1o2, 1646 (1972)

11. Billingham, R.E., Brent, L.Medawar, P. B. — Quantitative Studies on Tissue Transplantation Immunity; Origin.,Strength and Duration of Activity and Adoptively Acquired Immunity
Proc. R. Soc. M. (London) 58, 143 (1954)

12. Black, M.M., Opler, S.R., Speer, F.D. — Microscopic Structure of Gastric Carcinomas and their Regional Lymphnodes in Relation to Survival
Surg., Gyn. Obst. 98, 725 (1954)

13. Black, M.M. — Human Breast Carcinoma II Research Potential
N.Y.St.J. Med. 7o, 962-971 (197o)

14. Bloom, B.J.G. — Host Resistance and Survival in Carcinoma of Breast
Brit. Med. J. 3, 181-188 (197o)

15. Bonadonna, G. Brusamolino, E. Valagussa, P., Rossi, A.et.al. — Combination Chemotherapy as an Adjuvant Treatment in Operable Breast Cancer
The New Engl. J. o. Med. 294, Nr.8, 4o5 - 41o (1976)

16. Bond, W. H. — The Influence of Various Treatments on Survival Rates in Cancer of the Breast In: The Treatment of the Carcinoma of the Breast, Hrsg. A.S.Janett, S. 24 ff Symposium Cambridge (1967) Excerpta Medica Foundation, Amsterdam (1967)

17. Brunner, K. W. und Nagel, G.A. — Internistische Krebstherapie Springer-Verlag (1976)

18. Bucalossi und Veronesi — Zit. n. Sack, H. in Med. Welt, Bd. 27 Heft 21, 1037 (1976)

19. Burn, J. I. — Breast Cancer Symposium Brit. J. Surg. Vol. 56, No. 1o,782-796 (1969)

2o. Burnett, M. — Immunological Factors on the Process of Carcinogenesis Brit. M. Bull. 2o, 154 (1964)

21. Butcher, H.R. Jr., Seaman, W. B., Eckert, C., Saltzstein, S. — An Assessment of Radikal Mastectomy and Postoperative Irradiation Therapy in the Treatment of Mammary Cancer Cancer 17, 48o (1964)

22. Chu, F. C., Lucas, J. C., Farrow, J.H., Nickson, J.J. — Does Prophylactic Radiation Therapy Given for Cancer of the Breast Predispose to Metastases? Amer. J. Roentgenol. 99, 987 (1967)

23. Cole, M. P. — The Place of Radiotherapy in the Management of Early Breast Cancer A Report of Two Clinical Trials Brit. J. Surg. 51, 216 (1964)

24. Cooley, Kennedy, Miller, Handley, Thackray, Butcher, Dahl-Iversen, Tobiassen, Williams, Curven, Kaae und Johansen — Treatment of Early Mammary Carcinoma Ann. Surg. 157, (1963)

25. Crile, G. Jr. — Results of Simplified Treatment of Breast Cancer Surg. Gyn. Obst. 118, 517 (1964)

26. Crile, G. Jr. — Treatment of Breast Cancer by Local Excision Am. J. Surg. 1o9, 4oo (1965)

27. Crile, G. Jr. — Rationale of Simple Mastectomy without Irradiation for Clinical Stage I Cancer of the Breast Surg. Gyn. Obst. 12o, 975-982 (1965)

28. Crile, G. Jr. — The Smaller the Cancer, The Bigger the Operation? Rationale of Small Operations for Small Tumors and Large Operations for Large Tumors J. Amer. Med. Ass. 199, 736 (1967)

29. Crile, G. Jr. — Results of Simple Mastectomy without Irradiation in the Treatment of Operative Stage I Cancer of the Breast
Ann. Surg. 168, 33o-334 (1968)

3o. Crile, G. Jr. — Possible Role of Uninvolved Regional Nodes in Preventing Metstasis from Breast Cancer
Cancer (Philad.) 24, 1283-1285 (1969)

31. Crile, G. Jr. — Results of Treatment of Carcinoma of the Breast by Local Excision
Surg. Gyn. Obst. 132, 78o - 782 (1971)

32. Crile, G. Jr. — Low Incidence and Morbidity of Local Recurrence after Conservative Operations for Cancer of the Breast
An. Surg. 175, 249-253 (1972)

33. Crile, G. Jr. — Breast Cancer, Relationship of the Size of the Tumor and the Size of Involved Nodes to Survival
Amer. J. Surg. 124, 35 - 38 (1972)

34. Crile, G. Jr. — Partial Mastectomy for Carcinoma of the Breast
Surg. Gyn. Obst. 136, 929-933 (1973)

35. Cutler, S. J. — The Prognosis of TreatmentBreast Cancer in:
Prognostic Factors of Breast Cancer
Livingstone, London (1968)
Hrsg. Forrest und Kunkler

36. Cutler, S. J. — Further Observations on Prognostic Factors in Cancer of the Female Breast
Cancer (Philad.) 24, 653-667 (1969)

37. Dahl-Iversen,E. und Tobiassen, T. — Radical Mastectomy with Parasternal and Supraclavicular Dissection for Mammary Carcinoma
Ann. Surg. 157, 17o (1963)

38. Dao, T.L., Hsia, T. W. — Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Breast Cancer
Front. Radiation Ther. Onc., Vol. 5, 2o6-23o

39. Delorme, E. J. Alexander, P. in — Lancet 2, 117 (1964) Zit. n. Kammer und Brunner, Schweiz. Med. Wschr. 1o2, 1646-1653 (1972)

4o. Denoix, P. and the Commitee on TNM Classification (1968) — TNM Classification of Malignant Tumors Geneva: Union Internationale Contre le Cancer (UICC)

41. Diepgen, P. — Die Frauenheilkunde der Alten Welt
Verlag von J. F. Bergmann, München 1937

42. Dietrich und Frangenheim — Die Erkrankungen der Brustdrüse
Neue Deutsche Chirurgie Zit. n. Luhmann

43. Dold, U. W. und Sack, H. — Praktische Tumortherapie
Verlag Georg Thieme Stuttgart, 1976

44. Easson, E. C. — Postoperative Radiotherapy in Breast Cancer in:
Prognostic Factors in Breast Cancer
Edinburgh/London 1968
Hrsg. Forrest und Kunkler

45. Fasbender, H. — Entwicklungslehre, Geburtshilfe und Gynäkologie in den Hippokratischen Schriften
Verlag von F. Enke, Stuttgart 1897

46. Fisher, B., Ravdin, R.G., Ausman, R.K., Slack, N.H., Moore, G.E., Noer, R. J. — Surgical Adjuvant Chemotherapy in Cancer of the Breast: Results of a Decade of Cooperative Investigation
Ann. Surg. 168, 337-356 (1968)

47. Fisher, B., Nelson, H., Slack, N.H. Cavanaugh, P.J., Gardner, B., Ravdin, R. G. — Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Breast Cancer. Results of the NSABP Clinical Trial
Ann. Surg. 172, 711 - 732 (197o)

48. Fisher, B. — The surgical Dilemma in the Primary Therapy of Invasive Breast Cancer: A Critical Appraisal
Current Problems in Surgery 197o

49. Fisher, B. — Surgical Adjuvant Therapy for Breast Cancer
Cancer 3o, 1556-1564 (1972)

5o. Fisher, B.et.al. — l-Phenylalanine Mustard (l-PAM) in the Managment of Primary Breast Cancer
The New Engl. J. o. Med. 292, 117-122 (1975)

51. Fletcher — Preoperative Irradiation Therapy in the Management of Breast Cancer
Front. Radiation Ther. Onc., Vol. 5, 189
Hrsg. J. M. Vaeth, Karger, Basel/München, N.Y.

52. Foley, E. J. — Antigenic Properties of Methylcholanthrene-Induced Tumors in Mice of Strain of Origin
Cancer Res. 13, 835-837 (1953)

53. Forrest, A., Burn, J., Hayward, J. Murley, R., Truscott, B., Evans, F., Bond, W., Gibb, R. — Breast Cancer Symposium
Brit. J. Surg. Vol. 56 No. 1o, 782-796 (1969)

54. Forrest, A. — A Controlled Trial to Conservative Treatment for Early Brest Cancer
Proc. Roy. Soc. Med. 53, 1o7-11o (197o)

55. Galasko — Zit. n. Edwards, M.H., Baum, M., Magarey, C.J. Regression of Axillary Lymph-Nodes in Cancer of the Breast
Brit. J. Surg. 59, 776 - 779 (1972)

56. Gebele, H.	Zur Statistik der Brustdrüsengeschwülste in: v. Bruns Beiträge zur Klin. Chirurgie Bd. 29, 167-19o (19o1)
57. Gerota, D.	Nach welchen Richtungen kann sich der Brustkrebs weiter verbreiten? Arch. f. Klin. Chir. Bd. 54
58. Gerstenberg, E.	Die Wachstumsrate maligner Tumoren Münchner Medizinische Wochenschrift 1o6, 67o (1964)
59. Gross, L.	Intradermal Immunisation of C3H Mice Against Sarcoma that Originated in Animal of the Same Line Cancer Res. 3, 326-333 (1943)
6o Haagensen, C.D. and Stout, A.P.	Carcinoma of the Breast I Results of Treatment Ann. Surg. 116, 8o1 (1942)
61. Haagensen, C.D.	Diseases of the Breast W. B. Saunders Company, Philadelphia 1956
62. Haagensen, C. D., Cooley, E., Kennedy, C.S., Handley, R. S. Miller, E., Thackray, A.C., Butcher, H.R., Dahl-Iversen, E., Tobiassen, T., Williams, I.G., Curwen, M.P., Kaae, S., Johansen, H.	Treatment of Early Mammary Carcinoma: A Cooperative International Study Ann. Surg. 157, No. 2, 157 (1963)
63. Haagensen, C.D., Cooley, E.	Radical Mastectomy for Mammary Carcinoma Ann. Surg. 157, No. 2, 166 (1963)
64. Haagensen, C. D., Miller, E.	Is Radical Mastectomy the Optimal Procedure for Early Breast Cancer? J.A.M.A., Vol. 199,No. 1o, 149 (1967)
65. Haagensen, C.D.	Metastasis of Carcinoma of the Breast to the Periphery of the Regional Lymphode Filter Ann. Surg. 169, 174 (1969)
66. Halsted, W. S.	The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the John Hopkins Hospital from Juni 1889 to January 1894 Ann. Surg. 2o, 497 (1894)
67. Handbuch der Praktischen Chirurgie,	II. Band, 1913 Herausgeber v. Bruns, Garré, Küttner Verlag F. Enke, Stuttgart
68. Handbuch der Praktischen Chirurgie	II. Band, 1924 Herausgeber v. Bruns, Garré, Küttner Verlag F. Enke, Stuttgart

69. Handley, R.S. — Proc. Roy. Soc. Med., 1952, xlv, 565, Zit. n. Mc.Whirter: Brit. J. Radiol. 28, 128 (1955)

7o. Handley, R. S., Thackray, A. C. — Zit. n. Urban, J. A. J.A.M.A., Vol. 199 No. 1o, 742 (1967)

71. Handley, R. S. — Conservative Radical Mastectomy (Patey's Operation) Ann. Surg. 157, 162 (1963)

72. Handley, R. S. — A Surgeons View of the Spread of Breast Cancer Cancer (Philad.) 24, 1231-1234 (1969)

73. Harmer, M. — Cancer, Vol. 4, 2 (1958), London:Butterworths

74. Heidenhain, L. — Über die Ursachen der lokalen Krebsrezidive nach Amputatio mammae Arch. f. Klin. Chir. 1889

75. Hess, F. und Löhr, H.H. — Die Strahlentherapie des Mammakarzinoms Radiologe 13, 457-464 (1973)

76. Hintze, A. — Die Erfolge der operativen- und der Bestrahlungsbehandlung beim Karzinom der Haut und der Brustdrüse. Bericht über 2000 Fälle Verhandl. d. Deutsch. Gesellschaft f. Chirurgie 1932

77. Holfelder, H. — Ist die postoperative Bestrahlung beim Mammakarzinom berechtigt? Deutscher Röntgenkongress in Berlin, 1926

78. Hühn, F. O. — Die axillären Lymphknoten beim Mammakarzinom Geb. u. Fhk. 26, 164 (1966)

79. Hultborn, K. A. und Törnberg, B. — Mammary Carcinoma: The Biologic Character of Mammary Carcinoma Studied in 517 Cases by a New Form of Malignancy Grading Acta. Radiol. suppl. 196, 1-43 (196o)

8o. Humphrey, L.J. et. al. — Immunologic Competence of Regional Lymph Nodes in Patients with Mammary Cancer Ann. Surg. 174, 383-391 (1971)

81. Jüngling, O. — Ist die prophylaktische Nachbestrahlung beim Mammakarzinom berechtigt? Kongress der Deutschen Röntgengesellschaft Berlin, 1926

82. Kaae, S., Johansen, H. — Breast Cancer. A Comparison of the Results of Simple Mastectomy with Postoperative Roentgen Irradiation by the Mc.Whirter Method with those of Extended Radical Mastectomy Acta. Radiol. suppl. 188, 155 (1955)

83. Kaae, S., Johansen, H. — Breast Cancer: Five Year Results: Two Random Series of Simple Mastectomy with Postoperative Irradiation Versus Extended Radical Mastectomy Amer. J. Roentgenol. 87, 82-88 (1962)

84. Kaae, S., Johansen, H. — Simple Versus Radical Mastectomy in Primary Breast Cancer in: Prognostic Factors of Breast Cancer Livingstone, Edinburgh, London 1968, S.93 ff

85. Kaae, S. — Radiotherapy in Cancer of the Breast Schw. Med. Wschr. 99, 1285-1287 (1969)

86. Kaae, S. — Simple Mastectomy Plus PostoperativeIrradiation by the Method of Mc. Whirter for Mammary Carcinoma Ann. Surg. 17o, 895-899 (1969)

87. Kammer, G. und Brunner, K. W. — Neuere Aspekte der kurativen Behandlung des Mammakarzinoms Schw. Med. Wschr. 1o2, 1646-1683 (1972)

88. Klein, G. — Demonstration of Resistance Against Methylcolanthrene - Induced Sarcomas in the Primary Autochthonus Host Cancer Res. 2o, 1561-1572 (196o)

89. Krokowski und Gerstenberg — Die Bedeutung der Verdoppelungszeit von Tumoren für die Krebsbekämpfung Münch. Med. Wschr. 1o6, 675 (1964)

9o. Landsteiner, K. und Chase, M. W. — Experiments on Transfer of Cutaneous Sensitivity to Simple Compounds Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 49, 688-69o (1942)

91. Lax, H. — Probleme der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms Arch. Gyn. 211, 1-25 (1971)

92. Lenz, M. — Radiocurability of Cancer Aemr. J. Roentgenol. 67, 428-441 (1952)

93. Löhr, H.,Heß, F., Karnahl, H.M., Wurche, K.D. — Postoprative Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms: Ja oder Nein? Chirurg 43, 119-126 (1972)

94. Loose, G. — Der Sieg der Röntgenstrahlen über den Brustkrebs Münch. Med. Wschr. 6, (1917)

95. Luhmann, K. — Die postoperative Röntgenbestrahlung des Mammakarzinoms und ihre Technik aus: Der Chirurg, 1927

96. Mc.Credie, J.A. — Effect of Postoperative Radiotherapy on Peripheral Blood Lymphocytes in Patients with Carcinoma of the Breast Cancer (Philad.) 29, 349 - 356 (1972)

97. Mc.Nair, T. J. and Dudley, H.A.F. in Lancet I,713 (196o) — Zit. n. Forrest et.al.: Brit. J. Surg. 56, 1o: 782 (1969)

98. Mc. Whirter, R. The Value of Simple Mastectomy and Radiotherapy in the Treatment of Cancer of the Breast
Brit. J. Radiol. 21, 599 (1948)

99. Mc. Whirter, R. Simple Mastectomy and Radiotherapy in the Treatment of Breast Cancer
Brit. J. Radiol. 28, 128-139 (1955)

1oo. Mc. Whirter, R. Should More Radical Treatment Be Attempted in Breast Cancer?
Amer. J. Roentg. 92, 3-13 (1964)

1o1. Mc. Whirter, R. An Analysis of the Treatment of Breast Cancer
Recent Advances in Cancer and Radiotherapeutics, Halnan, Churchill, London 1972

1o2. Mahler, F. Über die in der Heidelberger Klinik 1887-1897 behandelten Fälle von Carcinoma mammae
v. Bruns' Beiträge 26, 681-714 (19oo)

1o3. Margottini, M. und Bucalossi,P. Oncologica, 23:7o (1949)
Zit. n. Rissanen, P. M. Brit. J. Radiol. 42,1969

1o4. Marshall, S.F. and Hare, H.F. Carcinoma of the Breast: Results of Combined Treatment with Surgery and Roentgen Rays
Ann. Surg. 125, 688 (1947)

1o5. Meyer, K.K., Sayre, P. Radiation-Induced Lymphocyte Immune Deficiency
Arch. Surg. 1o1, 1A-12 (197o)

1o6. Mikulsa, Z.B., Smith, C., Alexander, P. J. Nat. Cancer inst. 36, 29 (1966)
Zit. n. Kammer und Brunner, Schweiz. Med. Wschr. 1o2 (1972)

1o7. Mitchison, N.A. Passive Transfer of Transplantation Immunity
Proc. Roy. Soc. Biol. 142, 72-87 (1954)

1o8. Moore, G. E. Chemotherapy in Stag I Breast Cancer
J. Amer. Med. Ass. 199, 1o, 744 (1967)

1o9. Moore, G. E., Gerner, R. E. Cancer-Immunity-Hypothesis and Clinical Trial of Lymphocytotherapy for Malignant Diseases
Ann. Surg. October 197o, 733-39

11o. Murphy, J. B. Transplantability of Malignant Tumors to the Embryos of a Foreign Species
J.A.M.A. 59, 874-875 (1912)

111. Mustakallio, S. Treatment of Breast Carcinoma by Tumor-exstirpation and Roentgentherapy Instead of Radical Operation
J. Fac. Radiol. 6, 23-26 (1954)

112. Neher, R. — Erfolge der Brustkrebsbehandlung vor und nach Einführung der prophylaktischen Röntgenbestrahlung der operierten Fälle
Bruns Beiträge zur Klin. Chir. 192o, Bd. II, S. 127-15o

113. Oelsner — Anatomische Untersuchungen über die Lymphwege der Brust
Arch. f. Klin. Chir., Bd. 64

114. Oeser, H. — Strahlenbehandlung der Geschwülste
Urban und Schwarzenberg, München/Berlin 1954

115. Oeser, H., Albrecht, A. — Wert und Ergebnisse der zusätzlichen Strahlenanwendung bei chirurgisch behandeltem Mammakarzinom
Fortschr. Röntgstr. 1o1, 41o-415 (1964)

116. Oeser, H., Albrecht, A. — Operation und/oder Bestrahlung zur Behandlung des Mammakarzinoms
Lang. Arch. Klin. Chir. 311, 1-11 (1965)

117. Park, W., Lees, J.C. — The Absolute Curability of Cancer of the Breast
Surg. Gyn. Obst. 93, 129-152 (1951)

118. Paterson, R. Russel, M.H. — Clinical Trials in Malignant Disease, Part III: Breast Cancer - Evaluation of Postoperative Radiotherapy
J. Fac. Radiol. 1o, 175-18o (1959)

119. Perthes, G. — Erfolge der Brustkrebsbehandlung vor und nach Einführung der prophylaktischen Röntgenbestrahlung der operierten Fälle
Zentralbl. f. Chir. 2, 25-29 (192o)

12o. Prehn, R. T. — Role of Immunity in the Biology of Cancer
Fifth National Cancer Conference Proceedings, Philad.: J.B. Lippincott Co., 1965, 97-1o4

121. Porritt, A. — Early Cancer of the Breast
Brit. J. Surg. 51, 214-216 (1964)

122. Report on an International Multicentre Trial Supported by the Cancer Research Cmpaign — Management of Early Cancer of the Breast
Brit. Med. J. 1, 1o35 (1976)

123. Rissanen, P. M. — Cancer of the Breast in Women
A Retrospective Clinical Study of 2416 Cases
Strahlentherapie 137, 393 (1969)

124. Rissanen, P. M. — Comparison of Conservative and Radical Surgery Combined with Radiotherapy in the Treatment of Stage I Cancer of the Breast
Brit. J. Radiol. 42, 423-426 (1969)

125. Robbins, G.F., Lucas, J.C., Fracchia, A. A., Farrow, J.H., Chu, F. — An Evaluation of Postoperative Prophylactic Radiation Therapy in Breast Cancer Surg. Gyn. Obst. 122, 979 (1966)

126. Roberts, M.M., Blumgart, L.H., Davies, M., Henk, J.M., Forrest, A.P., Cambell, H., Gleave, E.N. — Simple Versus Radical Mastectomy, Preliminary Report of the Cardiff Breast Trial Lancet I, 1o73-1o76 (1973)

127. Rotter, J. — Zur Topographie des Mammakarzinoms Arch. f. Klin. Chir. Bd. 58 (1899)

128. Rubin, P. R. — Carcinoma of the Breast J.Am.Med.Ass. 199, 142-145 (1967)

129. Sailer, F.K., Gierhake, F.W. — Chirurgie historisch gesehen Dustri-Verlag, Deisenhofen, 1973

13o. Schmidt, C.G. — Adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom Med. Welt 27, Bd. 21, 1o33-1o36 (1976)

131. Schnabel, F.M. — Concepts for Systemic Treatment of Micrometastases Cancer 35, 15-24 (1975)

132. Shimkin, M.B. — End Results on Cancer of the Breast Cancer 2o, 1o39 (1967)

133. Southam, C.M., Brunschwig, A. — Quantitative Studies of Autotransplantation of Human Cancer: A Preliminary Report Cancer 14, 971 (1961)

134. Stiles, H. — Contributions to the Surgical Anatomy of the Breast Handbuch der Prkt. Chir. 1892

135. Sugarbaker, E.D. — J.Am.Med.Ass. 187, 96 (1964) Zit. n. Rissanen, Strahlentherapie 137, 1969

136. Turner-Warwick,R.T. — Brit. J. Surg. 46, 574, Zit. n. Urban Brit. J. Surg. 51, 1964

137. Taylor, H.et.al. — Sector Mastectomy in Selected Cases of Breast Cancer Brit. J. Surg. 58, 161-163 (1971)

138. Treves, N., Holleb, A.J. — A. Report of 549 Cases of Breast Cancer in Women 35 Years of Age or Younger Surg. Gyn. Obst. 1o7, 271 (1958)

139. Urban, J. A. — Surgical Excision of Internal Mammary Nodes for Breast Cancer Brit. J. Surg. 51, 2o9-212 (1964)

14o. Urban, J. A. — What is the Rationale for an Extended Radical Procedure in Early Cases? J.A.M.A. 199, 152-153 (1967)

141. Wangensteen, O.H., Lewis, J., Arhelger, S. — The Extended or Superradical Mastectomy for Carcinoma of the Breast Surg. Clin. N.Amer. 36, 1o51 (1956)

142. Wangensteen, O.H. — Proceedings of the Second Int. Cancer Conf., Clincinnati, 1, 23o (1952)

143. Watson, T.A. — Treatment of Breast Cancer; Comparison of Results of Simple Mastectomy and Radiotherapy with Results of Radical Mastectomy and Radiotherapy Lancet 1, 1191-1194 (1959)

144. Wise, L., Mason, A.Y., Ackerman, L.L. — Local Excision and Irradiation: An Alternative Method for the Treatment of Early Mammary Cancer Ann. Surg. 174, 392-4o1 (1971)

145. Zippel, H.H., Citoler, P. — Häufigkeit des lokal begrenzten Wachstums von Mammakarzinomen Dtsch. Med. Wschr. 1o1, 484 (1976)

Herrn Professor Dr. med. H. Gansau,
Dirigierender Arzt der Geburtshilflich - Gynäkologischen Abteilung
am Wenckebach-Krankenhaus, Berlin-Tempelhof, danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit
und für seine vielseitigen Anregungen
und freundliche Unterstützung.

L e b e n s l a u f

Am 24. November 1944 wurde ich als viertes Kind des Oberst Dr. rer. pol. Ernst Bloch und seiner Ehefrau Sabine, geb. v.Bosse, in Potsdam geboren.
Mein Vater fiel am 3o.4.1945 in Berlin. Im gleichen Jahr übersiedelte die Familie nach Wolfenbüttel in Niedersachsen.
Dort besuchte ich die Volksschule und anschließend die Anna-Vorwerk-Schule, ein Neusprachl. und Math.-Naturwiss. Gymnasium für Mädchen. Am 7. März 1964 legte ich die Reifeprüfung ab.

Im Mai 1964 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Im Sommer 1967 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung und im März 1972 die Ärztliche Prüfung.
Als Medizinalassistentin war ich an folgenden Kliniken tätig:

- Vier Monate an der Kinderklinik des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses (Abteilung für Chirurgie, Chefarzt Prof. Dr. Hasse)
- Vier Monate an der II.Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit (Chefarzt Prof. Dr. Pribilla)
- Vier Monate am Städtischen Krankenhaus am Mariendorfer Weg - Frauenklinik - (Chefarzt Dr. Jung)

Nach meiner Approbation am 9. 6. 1973 gehörte ich vier Monate der Arbeitsgruppe für Perinatale Medizin an der Freien Universität Berlin an (Prof. Dr. Saling).
Seit dem 1. 11. 1973 arbeite ich als Assistenzärztin am Städtischen Wenckebach-Krankenhaus, Berlin-Tempelhof:
Vom 1.11.1973 bis 3o.6.1975 an der Anaesthesiologischen Abteilung (Chefarzt Dr. Drechsler) und seit dem 1.7.1975 an der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung (Chefarzt Prof. Dr. Gansau) zwecks Ausbildung zur Fachärztin.
Ich bin mit dem Facharzt für Chirurgie, Dr. Volker Obenaus, verheiratet und habe einen Sohn.